

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje**

**Vergleich von 3D-konformaler und intensitätsmodulierter Strahlentherapie beim
nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

**der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

**Andreas Steven Kunz
aus Würzburg**

Würzburg, August 2021



Referent: Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger
Korreferent: Prof. Dr. med. Thorsten Bley
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2022

Der Promovend ist Arzt.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Epidemiologie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.....</i>	2
1.2	<i>Ätiologie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms</i>	2
1.3	<i>Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms</i>	3
1.3.1	Bildgebung.....	3
1.3.2	Lungenfunktionsdiagnostik	6
1.3.3	Molekulare Diagnostik	6
1.4	<i>Klassifizierung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.....</i>	6
1.4.1	TNM-Klassifikation nach IASLC	7
1.4.2	Klinische Stadieneinteilung nach UICC 8.....	8
1.4.3	Kodierung nach ICD-10-GM.....	10
1.5	<i>Therapieoptionen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....</i>	11
1.5.1	Operative Therapie	11
1.5.2	Medikamentöse Therapie	12
1.5.3	Strahlentherapie	12
1.6	<i>Planung und Ablauf der Strahlentherapie.....</i>	15
1.7	<i>Zielsetzung der Arbeit.....</i>	16
2	Material und Methoden	17
2.1	<i>Patientenspezifische Daten.....</i>	17
2.2	<i>Erkrankungsspezifische Daten</i>	19
2.3	<i>Behandlungsspezifische Daten</i>	19
2.3.1	Bestrahlungstechnik.....	19
2.3.2	Nebenwirkungen.....	19
2.4	<i>Überlebensraten</i>	21
2.5	<i>Statistische Auswertung.....</i>	21
3	Ergebnisse.....	23

3.1	<i>Patientenspezifische Daten</i>	23
3.1.1	Patientenalter	23
3.1.2	Karnofsky-Index.....	24
3.1.3	BMI.....	25
3.1.4	Tabakkonsum.....	27
3.2	<i>Erkrankungsspezifische Daten</i>	29
3.2.1	Tumorhistologie.....	29
3.2.2	Tumorlokalisation.....	30
3.2.3	Tumorklassifikation.....	30
3.3	<i>Behandlungsspezifische Daten</i>	32
3.3.1	Zusammensetzung der Bestrahlungstherapie	32
3.3.2	Planung und Dosis der Hauptserie.....	32
3.3.3	Planung und Dosis zusätzlicher Boost-Serien.....	36
3.3.4	Ergänzende Chemotherapie.....	40
3.3.5	Nebenwirkungen.....	41
3.4	<i>Überlebensraten</i>	46
4	Diskussion	50
4.1	<i>Konformale Bestrahlung</i>	50
4.2	<i>Intensitätsmodulation</i>	51
4.3	<i>Limitationen</i>	53
4.4	<i>Implikationen für zukünftige Studien</i>	54
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	57

Appendix

- I** **Abkürzungsverzeichnis**
- II** **Abbildungsverzeichnis**
- III** **Tabellenverzeichnis**
- IV** **Danksagung**

1 Einleitung

Bösartige Tumoren des Lungengewebes zählen global zu den häufigsten Todesursachen mit Malignitätsbezug. Aufgrund der erst ab einer entsprechenden Tumorgroße auftretenden Symptome erfolgt die Diagnose vielfach zufällig oder im späten Krankheitsverlauf [1, 2]. Durch die hohe individuelle, aber auch sozioökonomische Relevanz des Bronchialkarzinoms kommt der wissenschaftlichen Evaluation moderner Therapieschemata eine herausragende Bedeutung zu. Anders als das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC), welches aufgrund seines schnellen Wachstums in frühen Stadien vergleichsweise gut auf Chemotherapie anspricht, beinhalten Therapiekonzepte beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) neben der operativen Resektion vor allem auch strahlentherapeutische Behandlungsansätze im Sinne einer kombinierten Radiochemotherapie [3, 4]. Dabei kann die Radiatio des Primärtumors auf verschiedene Arten erfolgen: Den etablierten und bis heute vielfach angewendeten Therapiestandard stellt die computergestützte 3D-konformale Bestrahlung (3D-CRT) dar. Sie basiert auf der Schnittbildgebung mittels Computertomographie (CT) und ist durch eine konstante Bestrahlungsintensität über die gesamte Feldfläche gekennzeichnet [5]. Aus diesem konventionellen Planungsverfahren hat sich in den letzten Jahrzehnten die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) entwickelt. Ihre Besonderheit liegt in der variablen Intensität der angewendeten Strahlung für verschiedene Subfelder, was eine optimale Dosisverteilung bei der Radiatio komplizierter Tumorformationen unter Schonung des angrenzenden Gewebes verspricht [6–8]. Als dritte Haupttechnik neben 3D-CRT und IMRT soll hier die stereotaktisch geführte Strahlentherapie (SBRT) erwähnt werden, bei der ein kleinerer, zumeist inoperabler Befund mit einer hohen Einzeldosis in wenigen Fraktionen mit höchster Präzision bestrahlt wird [9].

Die vorliegende Arbeit soll dazu dienen, vor allem die beiden erstgenannten Strahlentherapie-Konzepte anhand definierter Outcome-Parameter und ihrer Nebenwirkungsraten zu vergleichen. Insgesamt wurde für diese monozentrisch durchgeführte Studie mit retrospektivem Design ein Kollektiv aus 111 Patienten/-innen mit histologisch gesichertem NSCLC untersucht. In den folgenden Kapiteln werden zunächst medizinische Hintergrundinformationen zum NSCLC gegeben, die für das Verständnis dieses komplexen

Krankheitsbildes und die Interpretation der Studienergebnisse von Bedeutung sind. Anschließend erfolgt eine dedizierte Gegenüberstellung der untersuchten Therapieansätze vor dem Hintergrund der aktuellen Behandlungsleitlinien, an die sich die Formulierung der konkreten Studienhypothesen anschließt.

1.1 Epidemiologie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Lungenkarzinome treten bei Männern ca. dreimal häufiger auf als bei Frauen, wobei die Anzahl weiblicher Lungenkrebspatientinnen stetig zunimmt [10]. Bei Frauen stellen sie nach Mammakarzinomen die zweithäufigste, bei Männern sogar die häufigste Krebsursache in Deutschland dar [11]. Der Altersgipfel für Lungenkrebs liegt in der achten Lebensdekade, wobei eine Zunahme der Inzidenz ab dem 60. Lebensjahr beobachtet wird [12]. Somit kann beim Bronchialkarzinom grundsätzlich von einer malignen Erkrankung des Alters gesprochen werden, deren Bedeutung im Rahmen des demographischen Wandels mit zunehmender Lebensdauer weiter anwachsen wird. Hinsichtlich der morphologischen und histopathologischen Subtypisierung kann die überwiegende Mehrheit der Bronchialkarzinome der Gruppe der NSCLC zugeordnet werden (ca. 85%) [13]. Innerhalb dieser Gruppe machen Plattenepithelkarzinome 30 – 40% und Adenokarzinome 25 – 30% der Malignome aus, wobei Letztere als einzige Entität bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern. Großzellige Karzinome sind vergleichsweise selten mit weniger als 10% der NSCLC [14]. Plattenepithelkarzinome finden sich meist in den zentralen Lungenanteilen, da sie vor allem im Bereich der Haupt- und Segmentbronchie entstehen. Demgegenüber treten Adenokarzinome häufiger in der Lungenperipherie auf [15]. Generell weisen Lungenkarzinome eine niedrige Fünf-Jahres-Überlebensrate von lediglich 10 – 20% auf. Dabei haben NSCLC (insbesondere in frühen Stadien ohne Fernmetastasierung) eine bessere Prognose als SCLC, was vor allem dem erheblich langsameren Tumorstromwachstum zugeschrieben werden kann [16].

1.2 Ätiologie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Entstehung eines Bronchialkarzinoms wird begünstigt durch eine Reihe exogener und endogener Ursachen, wobei regelmäßiges Rauchen den mit Abstand wichtigsten Risikofaktor darstellt. Es wird vermutet, dass Rauchen für ca. 90% der Bronchialkarzinome weltweit verantwortlich ist [17–19]. Dieser kausale Zusammenhang erklärt im Hinblick

auf das sich ändernde Tabakkonsumverhalten von Frauen die zunehmende Angleichung der Erkrankungshäufigkeiten zwischen den Geschlechtern [20, 21]. Daneben konnte auch für die Exposition gegenüber verschiedenen Karzinogenen (u.a. Radon, Asbest, Chrom) eine Assoziation zur Lungenkrebsentstehung nachgewiesen werden. Das Vorliegen mehrerer exogener Risikofaktoren führt dabei zu einer Vervielfachung des Lungenkrebsrisikos [22]. Endogene Faktoren wie eine genetische Disposition oder chronisch-entzündliche pulmonale Vorerkrankungen (z.B. im Rahmen einer Tuberkulose oder Silikose) spielen vor allem beim Adenokarzinom eine Rolle [23].

1.3 Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Neben der körperlichen Untersuchung, bei der insbesondere die potentiellen Komplikationen einer Lungenkrebserkrankung im Vordergrund stehen (z.B. abgeschwächtes Atemgeräusch und reduzierter Klopfeschall bei Vorliegen eines malignen Pleuraergusses), kommt den bildgebenden Verfahren eine herausgehobene Stellung bei der Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu [24].

1.3.1 Bildgebung

Für die Detektion und Charakterisierung von Malignomen des Lungengewebes oder ihrer Begleiterscheinungen ist die bildgebende Diagnostik essentiell. Verschiedene Verfahren kommen hierbei zur Anwendung, wobei sich aufgrund individueller Stärken und Schwächen manche eher für die Primärdiagnostik und andere wiederum für die Ausbreitungsdiagnostik eignen.

1.3.1.1 Konventionelles Röntgen

Die Projektionsradiographie des Thorax ist eines der am häufigsten angewendeten Diagnoseverfahren weltweit und stellt auch beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu meist den Ausgangspunkt der diagnostischen Kaskade dar [25]. Wesentlich häufiger als zur dedizierten Lungenkrebsdiagnostik werden Röntgenbilder des Thorax jedoch aus gänzlich anderen Gründen angefertigt, sodass malignitätssuspekte Lungenrundherde oft als Zufallsbefunde auffallen. Je nach der klinischen Fragestellung, die zur Indikation der Strahlenapplikation herangezogen wurde, werden Projektionsradiogramme des Thorax in einer Ebene (posterior-anteriorer oder anterior-posteriorer Strahlengang) oder mit einer zusätzlichen Seitenaufnahme angefertigt werden, wobei letztere zusätzliche Informationen

über die Lokalisation eines Herdbefundes liefern kann [26]. Neben singulären oder multilokulären Herdbefunden, die insbesondere unterhalb einer Größe von 5 mm nur unzuverlässig in Röntgenbildern erkannt werden, stellen unscharf begrenzte Raumforderungen im Lungenparenchym oder angrenzend an die Mediastinalsilhouette dringend abklärungsbedürftige Befunde dar [27]. Beim Vorliegen eines derartigen Bildbefundes sollte zeitnah eine weiterführende Diagnostik mittels Schnittbildgebung erfolgen. Auch für die Detektion einer mediastinalen Lymphknotenfilialisierung ist die Projektionsradiographie nur eingeschränkt geeignet.

1.3.1.2 Computertomographie

Im Gegensatz zu zweidimensionalen Röntgenbildern liefert die Computertomographie (CT) ein dreidimensionales Bild der untersuchten Körperregion, wodurch sie neben einer exakteren Lokalisierung von Pathologien auch die Detektion kleinster Veränderungen erlaubt. Moderne CT-Geräte ermöglichen dabei eine maximale räumliche Auflösung im niedrigen Submillimeterbereich. Auch in der CT besteht die Möglichkeit die Untersuchung entsprechend der klinischen Fragestellung zu konfigurieren: Während die Verlaufsbeurteilung singulärer Rundherde zumeist auch mittels dosissparender „Low-Dose CT“ ohne Kontrastmittelapplikation gelingt, wird bei Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms im Hinblick auf die Detektion einer potenziellen lymphnodalen Metastasierung im Mediastinum die kontrastverstärkte „Full-Dose CT“ mit erhöhtem Dosisaufwand empfohlen [28]. Die Abgrenzung eines paramediastinal gelegenen Primärtumors von konfluierenden Lymphknotenfiliae kann dennoch mitunter schwierig sein. Zu den CT-Charakteristika von Bronchialkarzinomen zählen eine spikulierte Konfiguration mit unscharfer Berandung sowie das Fehlen verkalkter Anteile innerhalb der Läsion [29]. Die Detektion von malignitätsverdächtigen Herdbefunden wird heutzutage unterstützt durch moderne Nachverarbeitungsformen wie Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) und automatisierte Rundherdsuche-Tools, die auf künstlicher Intelligenz basieren [30]. Obwohl die Detektion eines Lungenkarzinoms nur in seltenen Fällen einen unmittelbaren Handlungsbedarf nach sich zieht, kann die Pellotierung, Infiltration oder vollständige Verlegung von Bronchien oder Trachea durch Tumormasse ein akutes Ventilationsproblem verursachen, wenn Lungenareale im Sinne einer poststenotischen Atelektase kompromittiert sind. In Ergänzung zur CT des Thorax ist bei Vorliegen eines Bronchialkarzi-

noms die Kontrastmittel-gestützte Untersuchung des Abdomens zur Ausbreitungsdiagnostik obligat, wobei besonders das Leber- und Nebennierenparenchym einer genauen Begutachtung unterzogen werden sollten [31].

Zusätzlich zur Lokalisationsdiagnostik kann die CT auch zur Navigation einer bioptischen Gewebesicherung herangezogen werden. Dieses Verfahren findet insbesondere bei peripher im Lungengewebe gelegenen Tumoren Anwendung, während zentral wachsende Raumforderungen vorwiegend mittels endobronchialer Ultraschalldiagnostik (EBUS) lokalisiert und transbronchial biopsiert werden [32].

1.3.1.3 Nuklearmedizinische Verfahren

Wohingegen die konventionelle CT auf Aussagen zur Morphologie von Tumoren und Lymphknoten beschränkt ist, erweitert die Fusion mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die Beurteilbarkeit hinsichtlich der physiologischen und pathologischen Stoffwechselaktivität. Dazu wird intravenös radioaktiv markierte Fluordesoxyglucose (18F-FDG) injiziert und mithilfe einer Gamma-Kamera in stoffwechselreichem Gewebe sichtbar gemacht. Auf diese Weise lässt sich einerseits eine Differenzierung von vitalen und avitalen Tumorresten nach stattgehabter Anbehandlung (z.B. nach Radiatio oder Chemotherapie) bzw. von Tumor und benignen Veränderungen (z.B. Atelektasen) vornehmen. Andererseits profitiert auch die primäre Ausbreitungsdiagnostik von der zusätzlichen Informationsdimension, da Fernmetastasen leichter detektiert werden können [33]. Auf einer in den Grundzügen ähnlichen Technik basiert auch die Knochenszintigraphie, bei der radioaktiv markiertes Bisphosphonat zur Auffindung ossärer Filiae verabreicht wird [34].

1.3.1.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nimmt bei der bildgebenden Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms bisher eine untergeordnete Rolle ein. Bedingt durch eine vergleichsweise geringe Anzahl an anregbaren Protonen sowie ubiquitäre Suszeptibilitätsartefakte an den Grenzflächen zwischen Luft und Wasser stellt die Lunge ein primär eingeschränkt für die MRT-Diagnostik geeignetes Organ dar. Zusätzlich erschweren nur bedingt unterdrückbare Bewegungsartefakte durch Herzschlag und Atmung die Bildakquisition. Neuere Studien zeigen jedoch, dass in den Händen erfahrener Untersucher mit speziellen Untersuchungsprotokollen eine vergleichbare Genauigkeit zur CT erreicht werden kann [35]. Darüber hinaus bestehen jedoch auch Vorteile: Aufgrund des hohen

intrinsischen Weichgewebekontrastes profitiert insbesondere die Differenzierung zwischen Tumor, Atelektase und Muskulatur von der MRT. Mithilfe selbstnavigierender Sequenzen, die die Atemaktion ausgleichen, werden zukünftig auch pulmonal kompromitierte Patienten/-innen von der strahlungsfreien Lungendiagnostik profitieren können [36–38]. Die MRT stellt darüber hinaus den Referenzstandard für die Detektion von Hirnmetastasen dar, weshalb sie beim NSCLC stets bei entsprechender Symptomatik und vor Beginn eines kurativen Therapiekonzeptes erfolgen sollte [39]. Wie sich der Stellenwert der MRT für die Lungenkrebsdiagnostik in der klinischen Routine zukünftig verändern wird, kann derzeit nur schwer abgeschätzt werden.

1.3.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Aufgrund der Invasivität eines thoraxchirurgischen Eingriffes kommt der präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik eine wichtige Rolle bei der Feststellung der Operabilität zu. Als Grenzwerte werden vor einer Lobektomie (Entfernung eines Lungenlappens) bzw. Pneumonektomie (Entfernung eines Lungenflügels) Einsekundenkapazitäten (FEV1) von mehr als 1,5 Litern bzw. 2,0 Litern gefordert. Außerdem muss die Diffusionskapazität der Lunge für beide Eingriffsarten mehr als 60% der Norm betragen [4].

1.3.3 Molekulare Diagnostik

Insbesondere für NSCLC-Entitäten werden aktuell vermehrt molekulare Treibermutationen (z.B. von EGFR, PD-1 oder VEGF) als pharmakologische Targets für Chemo- und Immuntherapeutika untersucht. Aus diesem Grund kann für Nicht-Plattenepithelkarzinome sowie für Plattenepithelkarzinome bei Nicht- und Wenig-Rauchern in metastasierten Stadien eine Analyse von Expressionsmustern und Mutationen wichtige Erkenntnisse zur Konzeption einer individualisierten Therapie liefern [40].

1.4 Klassifizierung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die seit Januar 2017 in ihrer aktuellen 8. Form gültige TNM-Klassifikation der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und die darauf aufbauende klinische Stadieneinteilung der Union for International Cancer Control (UICC, 8. Fassung ebenfalls gültig seit 01.01.2017) gelten für alle Arten von Lungenkrebs ohne dabei zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Entitäten zu unterscheiden [41–43].

1.4.1 TNM-Klassifikation nach IASLC

Die TMN-Klassifikation basiert auf der Betrachtung von drei Dimensionen der Tumorausbreitung: Größenausdehnung des Primarius (T), regionale lymphonodale Filialisierung (N) und Nachweis von Fernmetastasen (M). Eine weitere Unterteilung wird durch die Hinzunahme arabischer Ziffern erreicht, wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Größe einer soliden Läsion wird als maximaler Durchmesser in einer der drei orthogonalen Ebenen im CT-Lungenfenster definiert. Bei subsoliden Läsionen wird die T-Klassifikation durch den Durchmesser der soliden Komponente definiert und nicht durch den Durchmesser der kompletten Milchglas-Läsion. Die CT ist für das Staging von mediastinalen Lymphknoten bei Patienten/-innen mit NSCLC insgesamt unzuverlässig, da falsch-positive Ergebnisse auch bei Sarkoidose, Tuberkulose und anderen Infektionen auftreten können. Die PET/CT gilt deshalb als die am besten geeignete Methode zur Bestimmung des N-Status. Zusätzlich zu den genannten Dimensionen kann mittels weiterer Buchstaben unter anderem die Zuverlässigkeit (C1: Diagnosestellung anhand von allgemeinen Untersuchungsmethoden (...), C5: Diagnosestellung durch Autopsie) und Art der Diagnostik („p“ bezeichnet beispielsweise eine pathologische Sicherung, „c“ eine klinische Diagnose) beschrieben werden. Ist bereits eine Form von Radio- und/oder Chemotherapie erfolgt, wird dem TNM-Stadium ein „y“ vorangestellt. Zudem gibt das R-Stadium Auskunft über den chirurgisch-therapeutischen Erfolg (R0: kein Tumorgewebe mehr nachweisbar, R1: mikroskopischer Residualtumor an den Schnittändern, R2: Belassen von makroskopisch sichtbaren Tumorresten oder Metastasen). Tritt nach erfolgreicher Therapie im Verlauf ein Rezidivtumor auf, wird zusätzlich ein r-Symbol vergeben. Als prognostische Klassifikation basiert die TNM-Einteilung auf statistischen Untersuchungen und zielt darauf ab, das wahrscheinlichste Verhalten von Tumorerkrankungen vorauszusagen.

Tabelle 1: TNM-Stadien des Lungenkarzinoms

TNM		Merkmale
T	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T2	Größter Durchmesser >3 bis ≤5 cm und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hauptbronchus • Infiltration der viszeralen Pleura • Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie
	T3	Größter Durchmesser >5 bis ≤7 cm und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Thoraxwand, N. phrenicus oder Perikard • Zusätzlicher Tumor im selben Lungenlappen
	T4	Größter Durchmesser >7 cm und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens, Wirbelkörpern oder Carina • Zusätzlicher Tumor in anderem ipsilateralem Lungenlappen
N	N1	Lymphknotenmetastase ipsilateral: Peribronchial, hilär und/oder intrapulmonal
	N2	Lymphknotenmetastase ipsilateral: Mediastinal und/oder subcarinal
	N3	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphknotenmetastase kontralateral: Mediastinal, hilär oder tief zervikal • Lymphknotenmetastase ipsilateral: Tief zervikal und/oder supraclavikulär
M	M1	Fernmetastasen

1.4.2 Klinische Stadieneinteilung nach UICC 8

Die Stadieneinteilung der UICC fasst mehrere TNM-Stadien zu fünf übergeordneten Gruppen zusammen, die mit römischen Ziffern bezeichnet werden (siehe Tabelle 2). Sie

gilt als einer der wichtigsten prognostischen Marker bei Malignomkrankungen und fungiert als Bezugspunkt für etablierte und experimentelle Therapieansätze. Für verschiedene Lokalisationen von Malignomen existieren dabei individuelle UICC-Stadieneinteilungen [44].

Tabelle 2: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms

UICC 8	TMN
0	Tis (Carcinoma in situ)
I	Geringe Tumorausbreitung IA: T1 N0 IB: T2 N0
II	Tumorausbreitung auf Lunge begrenzt IIA: T2b N0 IIB: T1-T2 N1 oder T3 N0
III	Tumorausbreitung über die Lunge hinaus aber auf Hemithorax beschränkt IIIA: T1-T2 N2 oder T3 N1 oder T4 N0-N1 Tumorausbreitung über die Lunge und den Hemithorax hinaus IIIB: T1-T2 N3 oder T3-T4 N2 IIIC: T3-T4 N3
IV	Fernmetastasierung IVA: Einzelne Fernmetastase IVB: Mehrere Fernmetastasen

Aufgrund der Heterogenität der unter IIIA zusammengefassten Tumoren ist eine weiterführende Unterteilung sinnvoll, um eine differenzierte Entscheidung über das therapeutische Vorgehen treffen zu können. Zu diesem Zweck wurde von Robinson et al. die in Tabelle 3 aufgezeigte Subgruppierung eingeführt [45]:

Tabelle 3: Subklassifizierung von UICC-Stadium IIIA

UICC 8	Subklasse	TMN
IIIA	IIIA1 ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
	IIIA1 ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
	IIIA1 ₃	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen
	IIIA1 ₄	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgedehnte („Bulky“) oder fixierte N2-Metastasen • Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen mit extrakapsulärer Infiltration • Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen • Gruppen multipler befallener, kleinerer Lymphknoten

1.4.3 Kodierung nach ICD-10-GM

Die Kodierung einer Bronchialkarzinombehandlung erfolgt gemäß der International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM), welche vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Gesundheitsministeriums veröffentlicht wird und die Grundlage für das pauschalierende Entgeltsystem der German Diagnosis Related Groups (G-DRG) darstellt (Tabelle 4) [46].

Tabelle 4: ICD-10-GM-Kodierung beim Bronchialkarzinom

ICD-10-GM	Deskription
C34.-	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
C34.0	Hauptbronchus
C34.1	Oberlappen
C34.2	Mittellappen
C34.3	Unterbereiche
C34.8	Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche
C34.9	Bronchus und Lunge, nicht näher bezeichnet

1.5 Therapieoptionen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Während in den genannten Klassifikationssystemen primär keine Differenzierung zwischen SCLC und NSCLC erfolgt, bestehen grundlegende Unterschiede zwischen den Behandlungsansätzen für die verschiedenen Tumorentitäten. Generell sollte die Festlegung eines Therapiekonzeptes im fachübergreifenden Konsens erfolgen, wofür sich interdisziplinäre Tumorkonferenzen als Abstimmungsorgan eignen. Patienten können zudem von der Vorstellung in einem Studienzentrum profitieren, da regional, national und international je nach Entität eine Vielzahl von individualisierten und experimentellen Therapiekonzepten zur Verfügung steht.

1.5.1 Operative Therapie

Kurative Behandlungskonzepte sind in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung von NSCLC bis zum Stadium IIIA₃ vorgesehen, also bis zum Vorliegen von fixierten oder „bulky“ Lymphknoten. Sofern die kardio-pulmonale Reserve eine chirurgische Versorgung zulässt, ist die Operation die kurative Primärtherapie der Wahl. Abhängig von der Tumorausdehnung wird zumeist eine Lobektomie durchgeführt, in seltenen Fällen kann jedoch eine Pneumonektomie erforderlich sein. Die mittlere 30-Tage-Letalität, das heißt die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit während oder in den 30 Tagen nach dem entsprechenden Eingriff zu versterben, liegt bei 3,5% [4].

1.5.2 Medikamentöse Therapie

Ab Stadium II besteht die definitive Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie, jedoch kann diese bereits ab dem Stadium IB erwogen werden. Vor allem bei Vorliegen einer größeren Tumormasse oder positivem Lymphknotenstatus sollte eine zusätzliche Chemotherapie erfolgen. Alternativ kann vor einer operativen Versorgung auch eine neoadjuvante Polychemotherapie erfolgen, wenn eine Tumorverkleinerung die Operabilität gewährleistet. Das konventionelle Therapieschema sieht die Gabe von Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Taxanen, Topoisomerase-II-Hemmern oder Antimetaboliten vor. Ab Stadium IV kommen zur palliativen Versorgung vermehrt sog. „targeted therapies“ zum Einsatz, die die Standardchemotherapie abhängig von den nachgewiesenen Treibermutationen durch verschiedene Antikörper ergänzen [4].

1.5.3 Strahlentherapie

Im Gegensatz zur systemisch wirksamen Chemotherapie ist die Bestrahlung wie die Operation eine lokal begrenzte Form der Therapie, da sie ausschließlich am Ort der Anwendung Einfluss auf die Tumorerkrankung nimmt. Eine Strahlentherapie zielt stets auf die Zerstörung von Tumorzellen ab, wobei sie in ihrer Wirkung limitiert ist durch die maximale Strahlenbelastung, die dem umliegenden gesunden Gewebe zugemutet werden kann [47]. Um die Toleranz des Normalgewebes zu erhalten, dürfen Einzeldosen nicht zu hoch angesetzt sein. Stattdessen wird die Gesamtdosis über einen längeren Zeitraum und in mehreren Fraktionen appliziert [48]. In einem kurativen Gesamtkonzept kommt die adjuvante strahlentherapeutische Behandlung bei einem geeigneten Patientenkollektiv mit N2-Status zur konsolidierenden Radiatio des Mediastinums (nach adjuvanter Polychemotherapie) oder zur additiven Therapie nach R1- bzw. R2-Resektion infrage [49]. Nach erfolgter R0-Resektion verschlechtert die postoperative Bestrahlung dagegen das Outcome [50]. Besteht eine inoperable Situation oder ein lokal begrenzter Tumor, kann die SBRT als primäre kurative Therapiemaßnahme erwogen werden [51]. In palliativen Situationen stellt die definitive Radiochemotherapie das primäre Versorgungskonzept dar, ergänzend können operative Maßnahmen mit oder ohne neoadjuvante Induktionschemotherapie erfolgen [52]. Bei zerebraler Filialisierung gelingt zumeist eine suffiziente Tumorkontrolle mittels stereotaktisch geführter Bestrahlung, anders als beim SCLC wird beim NSCLC jedoch keine prophylaktische Ganzschädelbestrahlung durchgeführt [53].

Für die Durchführung der Strahlentherapie stehen grundsätzlich verschiedene Techniken zur Verfügung, die im Folgenden näher beleuchtet werden sollen:

1.5.3.1 3D-CRT

Die 3D-CRT stellt eine Weiterentwicklung der konventionellen 2D-Strahlentherapie dar, wobei letztere für die Planung der durchzuführenden Radiatio nur ein Minimum an Bildinformationen heranzieht. Im Gegensatz dazu wird bei der 3D-CRT vorab eine Bestrahlungsplanungs-CT durchgeführt, die in einer für die spätere Behandlung reproduzierbaren Position erfolgt. Mithilfe computergestützter Berechnung kann daraufhin ein individualisierter Bestrahlungsplan auf die Größe und Beschaffenheit des jeweiligen Tumors ausgerichtet werden. Dieser Plan beinhaltet eine exakte Angabe des zu bestrahlenden Zielvolumens und gibt außerdem Aufschluss über strahlensensitive Risikoorgane [54]. Die Durchführung der Bestrahlung selbst erfolgt mittels eines Linearbeschleunigers, der die Patientenposition umfährt und die vorab definierte Strahlendosis aus verschiedenen Richtungen an den Tumor abgibt. Multi-Lamellen-Kollimatoren sorgen für die Ausblendung von Risikostrukturen aus den jeweiligen Bestrahlungsfeldern, wodurch ein hohes Maß an Konformalität (= exakte Erfassung und Bestrahlung des anvisierten Zielvolumens) erreicht wird. Regelmäßige Positionskontrollen während der Behandlung stellen sicher, dass der Bestrahlungsplan über den gesamten Behandlungszeitraum exakt ausgeführt wird [55].

1.5.3.2 IMRT

Jede strahlentherapeutische Behandlung zielt darauf ab, eine möglichst hohe Zieldosis innerhalb des Tumolvolumens zu applizieren, während das umgebende gesunde Gewebe möglichst geschont werden soll. Besonders herausfordernd ist deshalb die Erstellung von Bestrahlungsplänen, wenn Tumorgewebe unmittelbar an strahlensensitive Organstrukturen grenzt oder gar von ihnen umschlossen wird. Mit der 3D-CRT und ihren Vorgängern waren insbesondere konkav geformte Zielvolumina und komplexe Tumorformationen lange Zeit nicht kurativ zu therapieren [56].

Bei der IMRT werden Tumoren ebenfalls aus mehreren Richtungen mithilfe eines Linearbeschleunigers bestrahlt, jedoch mit dem Unterschied, dass auch die Strahlenintensität innerhalb einzelner Bestrahlungsfelder variiert werden kann. Anders als bei der konformalen Strahlentherapie besteht somit über die Querschnittsfläche eines Feldes anstelle

einer einheitlichen Intensität ein variables Dosisprofil (siehe Abbildung 1). Die Überlagerung von mehreren Dosisprofilen im Überschneidungsbereich sorgt wiederum für eine gleichmäßige Bestrahlung im entsprechenden Zielvolumen [57]. Die Durchführung einer IMRT bedarf einer komplexen inversen Planung, bei der vorab festgelegt wird, welche Zieldosis zur Zerstörung des Tumorgewebes benötigt wird und welche Maximaldosis angrenzenden Risikoorganen zugemutet werden kann ohne unverhältnismäßige Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen [58]. Software-basiert erfolgt anschließend die Berechnung der notwendigen Intensitätsmodulation, um die geforderten Dosisvorgaben einzuhalten. Im Vergleich zur 3D-CRT ist die IMRT aufgrund der größeren Menge an Bestrahlungsfeldern mit einer verlängerten Behandlungszeit verbunden. Außerdem entfällt die Möglichkeit zur Kontrolle des Bestrahlungsplans über eine einfache Plausibilitätsprüfung aufgrund der erhöhten Komplexität der intensitätsmodulierten Verfahren, was eine umfassendere Qualitätssicherung notwendig macht [55].

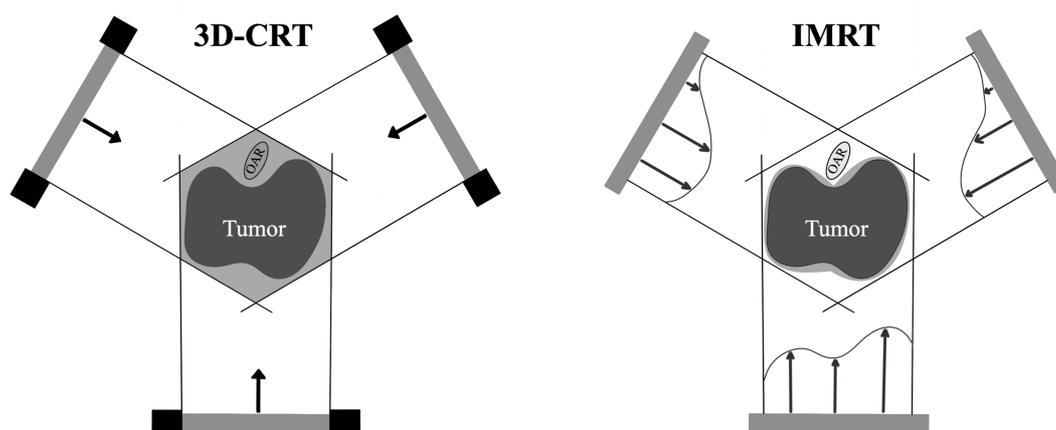


Abbildung 1: Schematischer Vergleich von 3D-CRT und IMRT

1.5.3.3 SBRT

Stereotaxie beschreibt die Radiatio eines lokal begrenzten Befundes mit einer hohen Strahlenintensität in wenigen Fraktionen. Die Zieldosis soll dabei idealerweise nur innerhalb des Tumors wirken, während zum angrenzenden Gewebe ein möglichst steiler Dosisgradient angestrebt wird, um Begleitschäden der Therapie zu minimieren. Für die SBRT sind eine exakte Planung sowie ein hohes Maß an Zielgenauigkeit aufgrund der hohen Intensität der applizierten Strahlung obligat. Realisiert wird dies durch spezielle

Positionierungshilfen und die Patientenfixierung auf dem Bestrahlungstisch, wodurch ungeplante Bewegungen weitgehend ausgeschlossen sind. Auch bei der SBRT erfolgt die Strahlenapplikation aus multiplen Einstrahlrichtungen, nachdem der Tumor über starr mit dem Patienten verbundene externe Systeme im Therapiestrahle ausgerichtet wurde [59].

1.6 Planung und Ablauf der Strahlentherapie

Wenn die Indikation zur Durchführung einer Bestrahlungstherapie gestellt und das Behandlungsverfahren ausgewählt wurde, erfolgt zunächst die Bestrahlungsplanung, deren Grundlage eine CT-Untersuchung darstellt. Anhand der computertomographisch ermittelten Tumorausdehnung kann anschließend das Bestrahlungsvolumen berechnet werden, während die im Tumorgewebe gemessenen Hounsfield Units (HU), die ein Maß für die Elektronendichte im betrachteten Gewebe darstellen, für die Bestimmung der Bestrahlungsdosis herangezogen werden. Abhängig von der Tumorkonfiguration und den Nachverarbeitungsergebnissen der Bestrahlungsplanungs-CT werden folgende Zielvolumina definiert:

- **Gross Tumor Volume**

Das sichtbare Tumolvolumen (GTV) ist definiert als das Volumen, das mittels bildgebender Diagnostik darstellbar ist. Dabei kann auch die Verdrängung oder Deformation von gesunden Nachbarstrukturen als Orientierungshilfe herangezogen werden [60].

- **Clinical Target Volume**

Das klinische Zielvolumen (CTV) beinhaltet das GTV und berücksichtigt in einer Art Sicherheitsbereich zusätzlich potenzielle, für die Bildgebung unsichtbare Tumorausläufer. Seine Berechnung beruht auf statistischen Abschätzungen, die wahrscheinliche Ausbreitungswege des Tumors in die Planung einbeziehen [61].

- **Planning Target Volume**

Das Planungs-Zielvolumen (PTV) beinhaltet sowohl das GTV als auch das CTV. Bei seiner Berechnung werden physikalische Ungenauigkeiten, Abweichungen bei der Patientenpositionierung und die Bewegung von Organen während des Bestrahlungsvorgangs berücksichtigt (beispielsweise aufgrund der Atmung oder des Herzschlags) [62].

Jedes Zielvolumen wird mit unterschiedlichen Dosen bestrahlt. Die Behandlung besteht dabei aus multiplen Einzeldosen, die fraktioniert über eine bestimmte Anzahl von Tagen appliziert werden und zusammen die Gesamtdosis ergeben. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Einzel- und Gesamtdosisapplikation im PTV betrachtet. Zusätzlich zur Hauptserie der Bestrahlung besteht die Möglichkeit, im Sinne einer lokal begrenzten Dosisescalation zusätzliche Boost-Serien anzuschließen.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit zielt darauf ab, das klinische Outcome der 3D-konformalen und intensitätsmodulierten Strahlentherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom anhand verschiedener Parameter zu vergleichen. Neben der Beobachtung von Überlebensraten soll insbesondere das Auftreten akuter und chronischer Nebenwirkungen bei beiden Bestrahlungstechniken gegenübergestellt werden.

Die beiden primären Hypothesen, dass Nebenwirkungen bei der IMRT in geringerem Ausmaß auftreten als bei der 3D-CRT und dass sich die mittlere Überlebenszeit zwischen den beiden Strahlentherapiekonzepten nicht unterscheidet, werden im Folgenden einer wissenschaftlichen Überprüfung zugeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenspezifische Daten

Im Rahmen einer monozentrischen Vergleichsstudie wurden Daten aus Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg retrospektiv analysiert. Hauptkriterium für den Studieneinschluss war ein histologisch verifiziertes NSCLC, welches primär strahlentherapeutisch behandelt wurde. Dabei musste die Hauptserie der Bestrahlung für einen Studieneinschluss entweder nach dem 3D-CRT-Schema oder nach dem IMRT-Schema erfolgt sein. In das zu untersuchende Kollektiv wurden auch Patienten/-innen mit peripher gelegenen Primarius inkludiert, bei denen im Therapieverlauf Boost-Serien mittels SBRT durchgeführt wurde; jedoch wurden keine Personen mit primär stereotaktischer Radiatio eingeschlossen. Unabhängig vom Therapieschema wurde die Kombination mit einer neoadjuvanten, simultanen oder adjuvanten Polychemotherapie akzeptiert. Auch die Ergänzung einer molekularen Zusatztherapie war im Rahmen der Studie zulässig, wohingegen eine primär operative Behandlung als Ausschlusskriterium definiert wurde. Zusätzlich führten vor Beginn der Therapie bekannte Fernmetastasen (UICC-Stadium IV) zum Studienausschluss.

Unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 111 Patienten/-innen inkludiert, deren Behandlungsbeginn in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg zwischen 12.11.2002 und 10.03.2011 datiert war (Zeitspanne von etwa 100 Monaten). Die klinischen Daten aus Nachsorgeuntersuchungen wurden längstens bis 31.12.2012 oder bis zum Zeitpunkt des Todes analysiert, wenn Patienten/-innen vorher verstarben.

Das Alter zum Zeitpunkt der Primärdiagnose [Jahre] und das Patientengeschlecht konnte in allen 111 Fällen erhoben werden. Von insgesamt 106 Patienten/-innen des Kollektivs wurde außerdem der Body-Mass-Index (BMI; Körpergewicht [kg] / Körpergröße² [m²]) dokumentiert. Die Interpretation des BMI erfolgte anhand der BMI-Cluster-Einteilung der World Health Organization (WHO), die in Tabelle 5 dargestellt ist [63].

Tabelle 5: BMI-Cluster der WHO

BMI [kg/m²]	Interpretation
< 18,5	Untergewicht
18,5 – 24,9	Normalgewicht
25,0 – 29,9	Übergewicht
30,0 – 34,9	Adipositas °I
35,0 – 39,9	Adipositas °II
≤ 40	Adipositas °III

In 101 Fällen konnte retrospektiv eine Raucheranamnese durchgeführt werden, wobei die Stärke des Tabakkonsums bei 64 Patienten/-innen in Pack-Years [py] dokumentiert werden konnte (1 py = 1 Schachtel Zigaretten pro Tag während eines Jahres). Es wurde unterschieden, ob eine positive Raucheranamnese zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns oder ausschließlich in der Vergangenheit bestand. In 105 Fällen lag außerdem eine ärztliche Einschätzung des Allgemeinzustandes zu Beginn der Strahlentherapie anhand des klinisch etablierten Karnofsky-Index vor (Tabelle 6) [64]:

Tabelle 6: Karnofsky-Index

Indexwert	Deskription
100%	Keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	Normale Aktivität, kaum oder geringe Krankheitssymptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung möglich, arbeitsunfähig, keine normale Aktivität
60%	Gelegentlich fremde Hilfe nötig, weitgehende Selbstständigkeit
50%	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe regelmäßig notwendig
40%	Behindert, spezielle Hilfe erforderlich
30%	Schwerbehindert, Krankenhauspflege notwendig
20%	Schwerkrank, intensivmedizinische Versorgung erforderlich
10%	Moribund, progredienter körperlicher Verfall
0%	Tod

2.2 Erkrankungsspezifische Daten

Dokumentiert wurde bei allen 111 Patienten/-innen die histologische Klassifikation des jeweiligen NSCLC sowie die Angabe der Lokalisation nach Körperseite und betroffenem Lungenlappen, während das Grading des Primärtumors in 80 Fällen vorlag. Dabei waren die folgenden histologischen Subtypen des NSCLC im Patientenkollektiv enthalten: Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom, großzelliges Karzinom, Mischtyp, Plattenepithelkarzinom, und undifferenziertes Karzinom. Das Tumor-Grading erfolgte in den Stufen G1 bis G4, wobei G1 einem gut differenzierten, G2 einem mäßig differenzierten, G3 einem schlecht differenzierten und G4 einem undifferenzierten NSCLC entsprach. Außerdem wurden die Einteilung in die TNM-Klassifikation der IASLC (siehe Tabelle 1) und das UICC-Stadium (siehe Tabellen 2 und 3) anhand der Patientenakten vermerkt.

2.3 Behandlungsspezifische Daten

2.3.1 Bestrahlungstechnik

Zunächst wurde anhand der vorliegenden Patientenakten die Bestrahlungstechnik der Hauptserie (3D-CRT oder IMRT) und etwaiger nachfolgender Boost-Serien (3D-CRT, IMRT oder SBRT) sowie das Datum des Behandlungsbeginns festgestellt. Die zusätzliche Durchführung einer simultanen Chemotherapie wurde ebenfalls vermerkt. In Bezug auf die Radiatio wurden die Strahlendosis von Hauptserie und Boost-Serien in der SI-Einheit Gray [Gy] sowie das Planungs-Zielvolumen (PTV) in Kubikzentimetern [cm³] dokumentiert und zwischen den Bestrahlungstechniken miteinander verglichen.

2.3.2 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die im Anschluss an die Strahlentherapie auftraten, wurden entsprechend des Zeitpunkts ihrer Erstbeschreibung in akute und chronische Nebenwirkungen eingeteilt. Dabei erfolgte die Wertung als „akut“, wenn die Symptome innerhalb der ersten sechs Wochen nach Bestrahlungsende auftraten und als „chronisch“, wenn mehr als sechs Wochen seit dem Ende der Therapie vergangen waren. Die Gruppe der akuten Nebenwirkungen umfasste die Strahlendermatitis, die strahleninduzierte Ösophagitis mit konsekutiver Dysphagie, die Hämatotoxizität des gewählten Therapieregimes sowie die frühe strahleninduzierte Pneumonitis. Zu den verzeichneten Langzeitbehandlungsfolgen zählten die chronische strahleninduzierte Pneumonitis und die Dysphagie im

Rahmen einer chronischen radiogenen Ösophagitis. Unerwünschte Therapieeffekte wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03, gültig seit 14.06.2010 [65]) klassifiziert, wobei die einzelnen Schweregrade in Tabelle 7 zusammengefasst sind.

Tabelle 7: Nebenwirkungen und Schweregrade

Nebenwirkung	Grad	Deskription
Dermatitis	I	Schwaches Erythem oder Schuppenbildung
	II	Ausgeprägtes Erythem, Ödem, epidermale Ablösung mit Freilegung der Dermis in Hautfalten
	III	Epidermale Ablösung mit Freilegung der Dermis außerhalb von Hautfalten, Kontaktblutungen
	IV	Nekrosen, Ulzerationen, Spontanblutungen
Dysphagie	I	Schluckbeschwerden bei normalem Essverhalten
	II	Notwendigkeit zur Nahrungsumstellung
	III	Notwendigkeit zur parenteralen Ernährung
	IV	Lebensgefahr
Hämatotoxizität (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie)	I	Hämoglobin: LLN – 10 g/dl; Leukozyten/Thrombozyten: < 25% Reduktion
	II	Hämoglobin: 10 – 8 g/dl, Leukozyten/Thrombozyten: 25 – 50% Reduktion
	III	Hämoglobin: < 8 g/dl, Leukozyten/Thrombozyten: 50 – 75% Reduktion
	IV	Lebensgefahr, dringender Versorgungsbedarf
Pneumonitis	I	Asymptomatisch
	II	Einschränkung des täglichen Lebens
	III	Notwendigkeit zur Sauerstoffgabe
	IV	Notwendigkeit zur invasiven Beatmung

2.4 Überlebensraten

Im Rahmen der Auswertung der klinischen Follow-up-Untersuchungen wurde die Überlebenszeit anhand der letzten dokumentierten Vorstellung oder anhand des Todeszeitpunkts festgehalten. Es erfolgte die Berechnung und graphische Darstellung folgender erkrankungsspezifischer Überlebensraten:

2.4.1.1 Overall survival (OS)

Die OS-Funktion beschreibt die Anzahl an Monaten, die Patienten/-innen ab dem Beginn der Strahlentherapie überleben.

2.4.1.2 Locoregional recurrence-free survival (LRRFS)

Die LRRFS-Funktion bezeichnet das lokoregionär rezidivfreie Überleben und ist definiert als die Anzahl an Monaten zwischen Behandlungsbeginn und dem Datum des ersten lokalen Rezidivs oder des ersten regionalen Rezidivs; je nachdem, was zuerst eintritt.

2.4.1.3 Distant metastasis-free survival (DMFS)

Die DMFS-Funktion beschreibt das fernmetastasenfreie Überleben, also den Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung einer Krebserkrankung und dem Datum der Diagnose einer ersten Fernmetastase. Eine Fernmetastase bezeichnet dabei eine Filia, die sich vom Primärtumor auf entfernte Organe oder entfernte Lymphknoten ausgebreitet hat.

2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit der Spreadsheet-Software Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) digital aggregiert und anschließend mit SPSS Statistics Version 27 (IBM, Armonk, New York, USA) statistisch analysiert. Zunächst wurde die Normalverteilung von metrisch skalierten Items anhand von Kolmogorov-Smirnov-Tests getestet. Für nicht-normalverteilte, metrische Variablen sowie für ordinal und nominal skalierte Items sind im Folgenden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben, zudem erfolgte die Berechnung von Medianwerten, Interquartilsabständen und Spannweiten. Für die Beschreibung normalverteilter, metrisch skalierten Items wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Für den paarweisen Vergleich von nicht-normalverteilten Daten wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Metrisch skalierte Items mit nachgewiesener Normalverteilung wurden anhand von T-Tests miteinander verglichen. Korrelationsanalysen erfolgten mithilfe des Spearman-Koeffizienten,

wenn eines der untersuchten Items keine Normalverteilung aber alle Items mindestens ein ordinales Skalenniveau aufwiesen. Besaß eine Variable lediglich ein nominales Skalenniveau, wurde stattdessen der Eta-Koeffizient berechnet. Die graphische Darstellung der analysierten Items mithilfe der genannten Programme beinhaltet Boxplot-, Säulen- und Balken-Diagramme. Zudem wurden Kaplan-Maier-Schätzer zur Visualisierung der Überlebensfunktionen im Rahmen der Ereigniszeitanalyse erstellt und Überlebenswahrscheinlichkeiten mithilfe von Log-Rank-Tests verglichen. Die zur Verwerfung der Nullhypothese berechtigende statistische Testsignifikanz wurde bei allen Analysen für p-Werte $\leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenspezifische Daten

3.1.1 Patientenalter

Die Altersverteilung der gesamten Studienpopulation (n = 111) wird in Abbildung 2 dargestellt. Der Altersmittelwert zum Zeitpunkt der Primärdiagnose lag bei 61,95 Jahren mit einer Standardabweichung von 9,38 Jahren, wobei der jüngste Patient bei Feststellung des NSCLC 33 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt war.

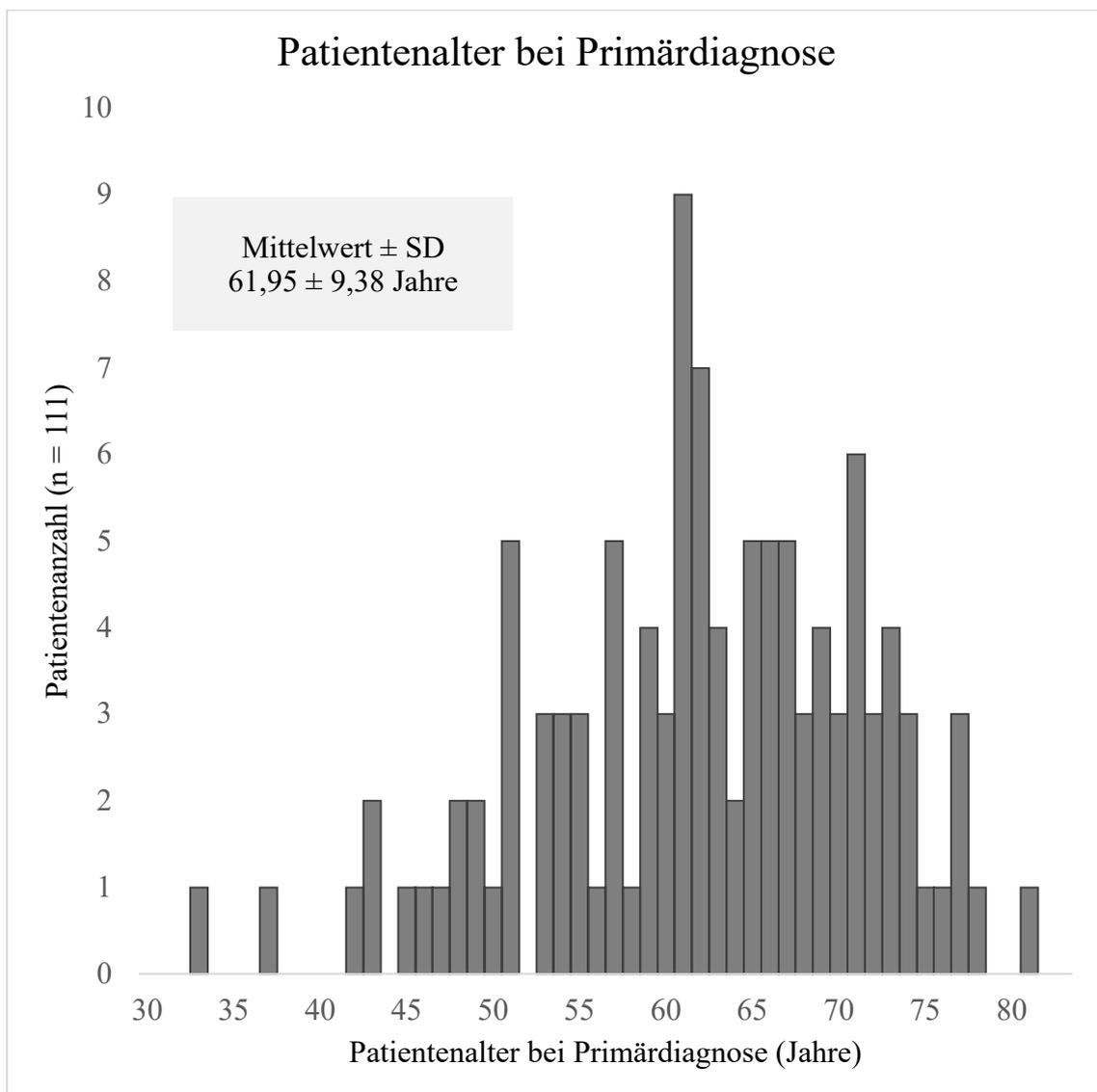


Abbildung 2: Altersverteilung des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv enthielt 76 männliche Patienten (68,47%) und 35 weibliche Patientinnen (31,53%). In der geschlechtergetrennten Altersbetrachtung war eine gleichmäßige Verteilung zwischen Männern und Frauen erkennbar: Während der Altersmittelwert bei männlichen Patienten $62,50 \pm 8,54$ Jahre betrug, war der weibliche Anteil des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose $60,74 \pm 11,14$ Jahre alt. Abbildung 3 zeigt die geschlechtergetrennte Altersverteilung.

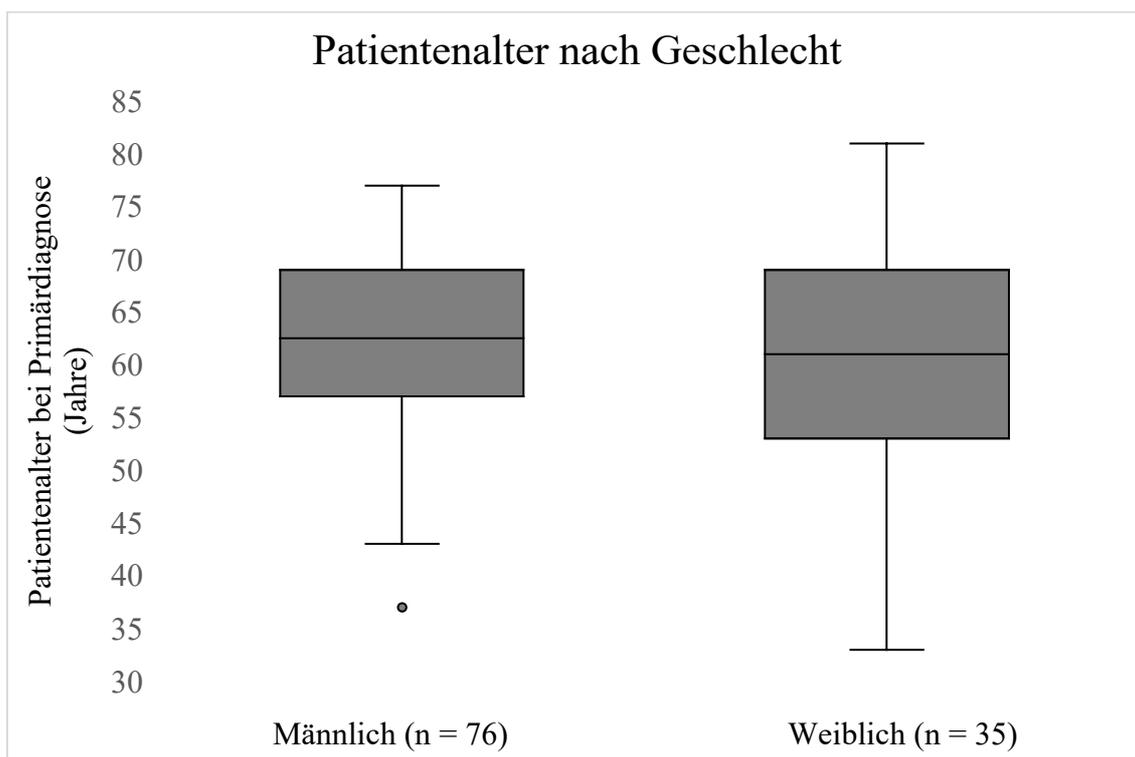


Abbildung 3: Altersverteilung nach Geschlecht

3.1.2 Karnofsky-Index

Bei der erstmaligen Vorstellung zur Strahlentherapie erreichte die überwiegende Mehrheit des Patientenkollektivs (94; 84,7%) einen Karnofsky-Index von 80% oder mehr, wodurch eine normale körperliche Aktivität beschrieben wird: Während 16 Personen (14,4%) einen Indexwert von 100% aufwiesen, erfolgte in 43 Fällen (38,7%) eine Einstufung auf 90% und in 35 Fällen (31,5%) auf 80%. Außerdem erreichten 10 Patienten/-innen (9,0%) die 70. und eine Person (0,9%) die 60. Perzentile der Skala. Schlechter wurde der körperliche Allgemeinzustand in keinem Fall eingeschätzt. Bei 6 Patienten/-innen (5,4%) war jedoch retrospektiv keine Einstufung mehr nachvollziehbar. Abbildung

4 zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs nach ihrer Eingruppierung im Karnofsky-Index (siehe Tabelle 6).

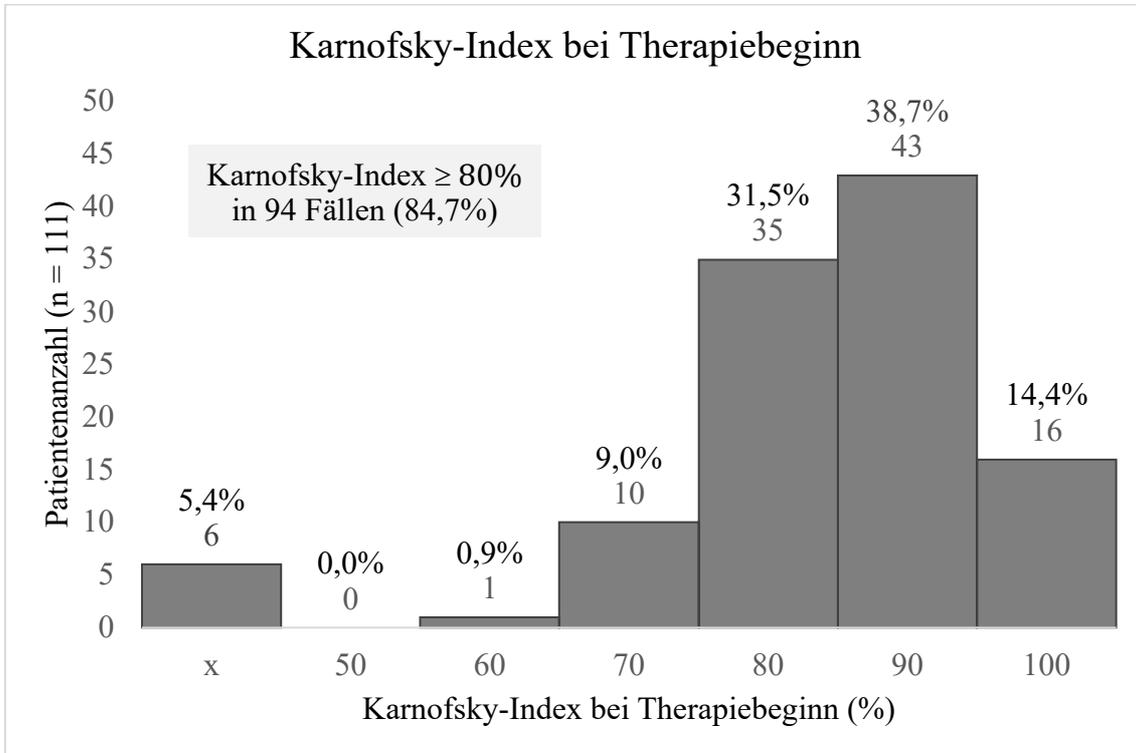


Abbildung 4: Verteilung der Studienpopulation nach Karnofsky-Index

3.1.3 BMI

Auf das Gesamtstudienkollektiv gesehen lag die durchschnittliche Größe bei $1,71 \pm 0,09$ m ($n = 106$), während das mittlere Gewicht zum Zeitpunkt des Therapiebeginns $75,87 \pm 14,90$ kg ($n = 109$) betrug. Der BMI konnte somit in 106 Fällen berechnet werden und belief sich innerhalb dieser Gruppe auf $26,03 \pm 4,54$ kg/m² (Spannweite 18,03 – 43,21 kg/m²), was durchschnittlich einem leichten Übergewicht entspricht. In Abbildung 5 ist die Verteilung des Patientenkollektivs in Anlehnung an die BMI-Cluster der WHO dargestellt (siehe Tabelle 5).

Für den weiblichen Anteil des Kollektivs konnte der BMI in 34 Fällen bestimmt werden. Bei einer Durchschnittsgröße von $1,62 \pm 0,07$ m ($n = 34$) und einem Durchschnittsgewicht von $68,29 \pm 14,93$ kg ($n = 35$) lag er bei $26,10 \pm 5,86$ kg/m² (Spannweite 18,03 – 43,21 kg/m²). Unter den 72 männlichen Patienten mit vollständigen Angaben konnte der BMI im Durchschnitt mit $25,99 \pm 3,85$ kg/m² (Spannweite 18,59 – 35,83 kg/m²) beziffert werden, basierend auf einer mittleren Größe von $1,75 \pm 0,06$ m ($n = 72$) und einem mittleren

Gewicht von $79,46 \pm 13,68$ kg ($n = 74$). Abbildung 6 zeigt die geschlechterspezifische BMI-Verteilung.

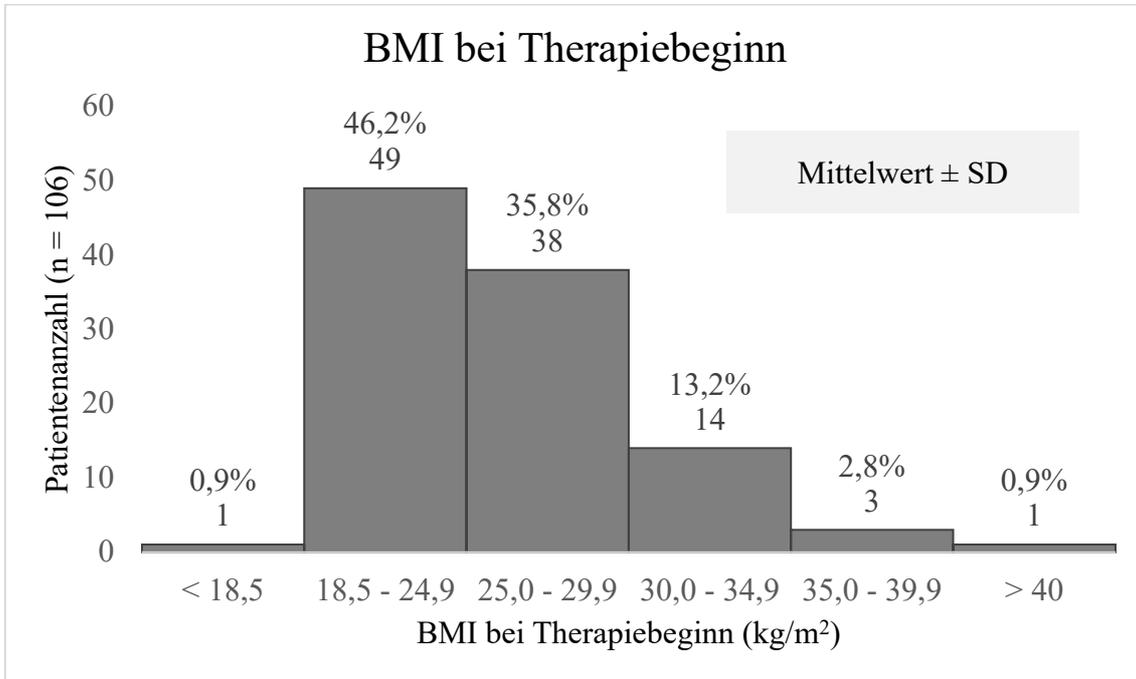


Abbildung 5: BMI-Verteilung des Studienkollektivs

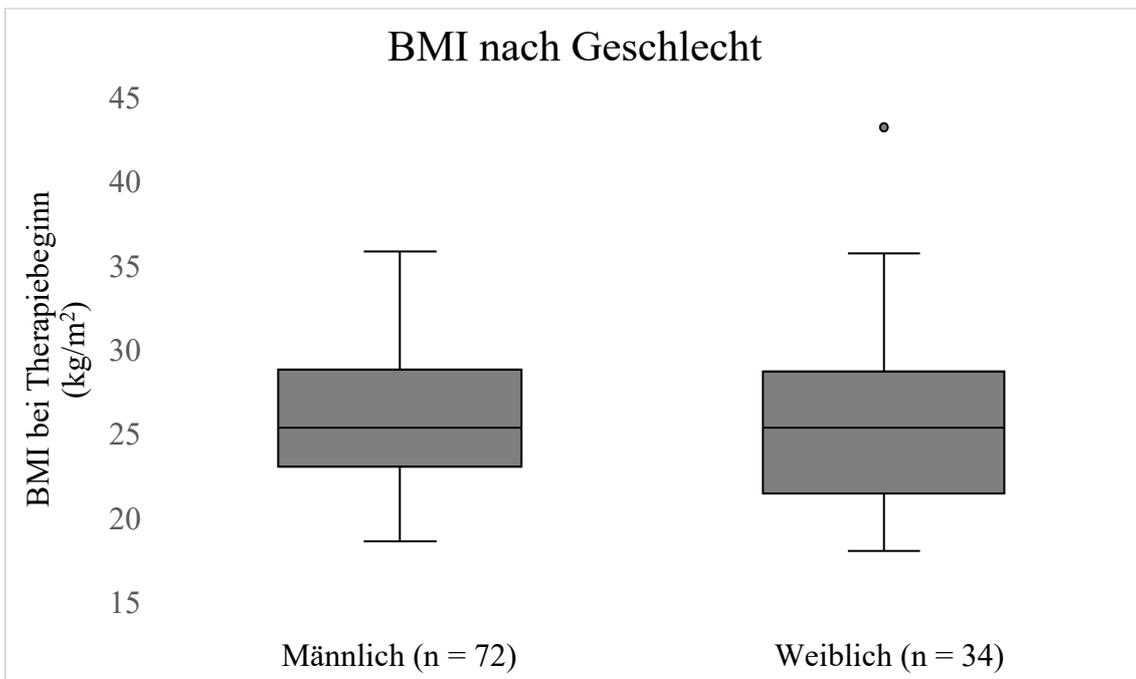


Abbildung 6: BMI-Verteilung nach Geschlecht

3.1.4 Tabakkonsum

Bezogen auf das Gesamtkollektiv gaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 34 Patienten/-innen (39,63%) an, regelmäßig zu rauchen, während in weiteren 54 Fällen (62,65%) berichtet wurde, nicht gegenwärtig aber in der Vergangenheit geraucht zu haben. Eine negative Raucheranamnese bestand in 13 Fällen (15,12%), während bei 10 inkludierten Personen (11,71%) retrospektiv keine Erhebung des Raucherstatus möglich war.

Von insgesamt 88 Patienten/-innen mit positiver Raucheranamnese war in 64 Fällen (72,73%) die Anzahl an Pack-Years zu eruieren. Der Median lag für dieses Kollektiv bei 40 py (Interquartilsabstand 30 – 50 py, Spannweite 15 – 120 py). Abbildung 7 zeigt die Pack-Year-Verteilung innerhalb des Studienkollektivs.

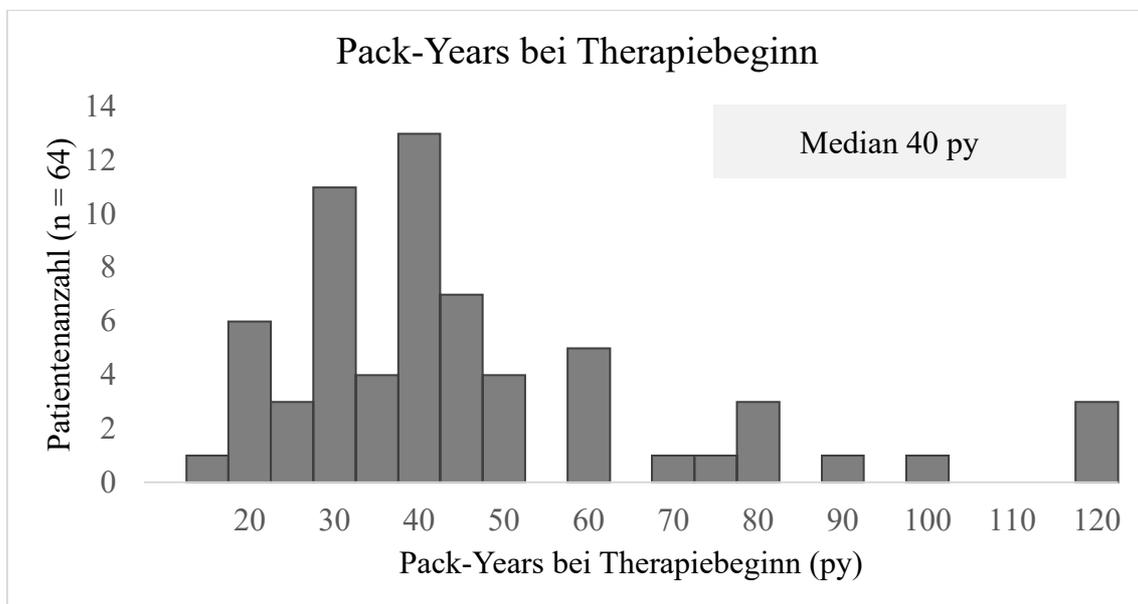


Abbildung 7: Pack-Year-Verteilung des Studienkollektivs

In der Patientengruppe mit quantitativer Pack-Year-Angabe befanden sich 28 aktuelle (43,75%) und 36 frühere (56,25%) Raucher/-innen. Bei Personen mit gegenwärtig positiver Raucheranamnese betrug der Median 35 py (Interquartilsabstand 26,25 – 67,5 py), während in der Gruppe der früheren Raucher im Median 40 py (Interquartilsabstand 35 – 48,75 py) angegeben wurden. Die Anzahl der Pack-Years wird in Abbildung 8 aufgeteilt nach Raucherstatus (aktuell vs. ehemals) dargestellt. Unterschiede zwischen Frauen und Männern bestanden bei der getrennten Betrachtung der Pack-Years nach Geschlecht bei positiver Raucheranamnese: Das männliche Kollektiv, welches aus 49 Patienten bestand,

wies einen Median von 42 py (Interquartilsabstand 30 – 60 py) auf, wohingegen der Medianwert des weiblichen Kollektivs, das sich aus 15 Patientinnen zusammensetzte, bei 31 py (20 – 40 py) lag. Abbildung 9 zeigt die geschlechterspezifische Aufteilung der Pack-Years zu Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung.

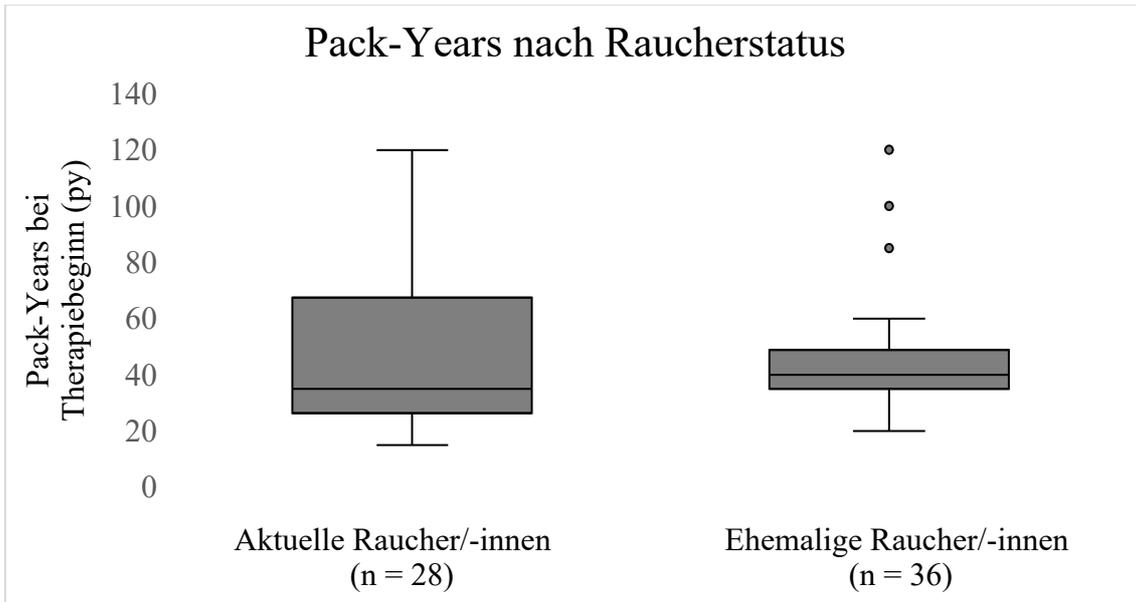


Abbildung 8: Pack-Year-Verteilung nach Raucherstatus

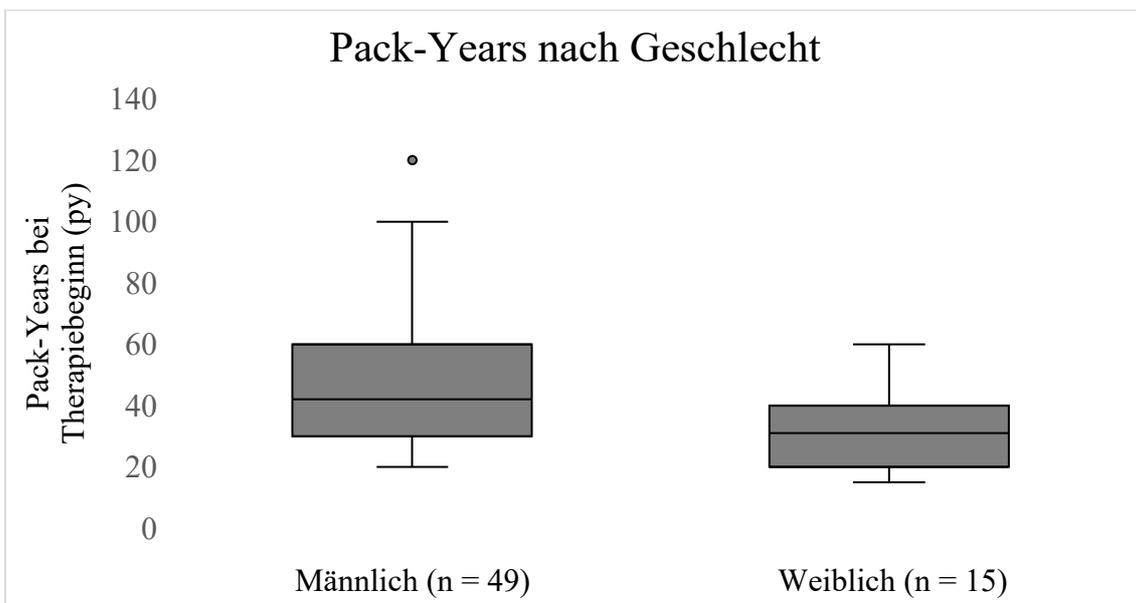


Abbildung 9: Pack-Year-Verteilung nach Geschlecht

3.2 Erkrankungsspezifische Daten

3.2.1 Tumorhistologie

Die Entitätsverteilung innerhalb des Studienkollektivs ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Mit 46,85% und 44,14% waren Adenokarzinome und Plattenepithel-Karzinome der Lunge die mit Abstand häufigsten histologisch gesicherten Entitäten des NSCLC. Wesentlich seltener ergab die histologische Sicherung ein großzelliges (3,60%) oder adenosquamöses Karzinom (1,80%). In 3 Fällen (2,70%) war eine weitergehende Subtypisierung bei undifferenziertem NSCLC nicht möglich, wohingegen in einem Fall (0,90%) ein Mischtyp bestehend aus Anteilen von Adeno- und Plattenkarzinom diagnostiziert wurde.

Bei insgesamt 31 Patienten/-innen (27,93%) erfolgte kein Grading des vorliegenden Primärtumors oder es war nicht in den Patientenakten vermerkt worden. In den 80 Fällen, in denen ein histologisches Grading durchgeführt wurde, verteilten sich sämtliche Fälle auf die Graduierungsstufen G2 (55,00%) und G3 (45,00%). Kein Tumor im Studienkollektiv wurde als G1- oder G4-Karzinom klassifiziert.

Tabelle 8: Histologie

Kategorie	Subkategorie	Anzahl
Tumorentität (n = 111)	Adenokarzinom	52 (46,85%)
	Adenosquamöses Karzinom	2 (1,80%)
	Großzelliges Karzinom	4 (3,60%)
	Plattenepithelkarzinom	49 (44,14%)
	Mischtyp	1 (0,90%)
	Undifferenziertes Karzinom	3 (2,70%)
Malignitätsgrad (n = 80)	G1	0
	G2	44 (55,00%)
	G3	36 (45,00%)
	G4	0

3.2.2 Tumorlokalisation

Mit 55,86% war die Mehrzahl der Primärtumoren in der rechten Lunge lokalisiert, während die linke Lunge in 44,14% betroffen war. Unter Berücksichtigung der Lappengrenzen waren Tumoren am häufigsten in den Oberlappen (47,75%), seltener dagegen in den Unterlappen (19,82%) abgrenzbar. Etwa ein Viertel der NSCL war zentral in den perihilären Regionen lokalisiert (27,93%). Die lappen- und seitengetrennte Verteilung der Tumorfrequenzen ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Lokalisation des Primarius

Lokalisation	Linke Lunge	Rechte Lunge	Gesamt
Oberlappen	20 (18,02%)	33 (29,73)	53 (47,75%)
Mittellappen	-	5 (4,50%)	5 (4,50%)
Unterlappen	15 (13,51%)	7 (6,31%)	22 (19,82%)
Zentral	14 (12,61%)	17 (15,32%)	31 (27,93%)
Gesamt	49 (44,14%)	62 (55,86%)	111 (100,00%)

3.2.3 Tumorklassifikation

Unter Berücksichtigung der seit Januar 2017 gültigen Klassifikationskriterien der IASLC (siehe Tabelle 1) entsprachen mehr als die Hälfte der im Studienkollektiv untersuchten Tumoren einem T4-Stadium (59,46%), während etwa ein Fünftel der NSCLC ein T3-Stadium aufwies (21,62%). In Bezug auf das Vorliegen eines Lymphknotenbefalls war die Mehrzahl der Patienten/-innen den Stadien N2 (45,05%) und N3 (43,24%) zuzuordnen. Die Häufigkeit der einzelnen TNM-Stadien sind im Sinne einer dreidimensionalen Matrix dargestellt (Tabelle 10).

Das Studienkollektiv enthielt eine Person im UICC-Stadium IB (0,90%), wohingegen in 3 Fällen eine Einordnung in Stadium IIB (2,70%) und in 14 Fällen in Stadium IIIA erfolgte (12,61%). Beim größten Teil des Kollektivs wurde die NSCLC-Erkrankung dagegen in Stadium IIIB eingruppiert (82,88%). Darüber hinaus präsentierte eine Person (0,90%), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns dem Stadium IIIB zugeordnet war, im Verlauf der Strahlentherapie eine progrediente Aphasie, woraufhin in der bildgebenden

Diagnostik multiple Hirnmetastasen nachgewiesen wurden. In diesem Fall wurde die Einschätzung aufgrund des M1-Status retrospektiv auf Stadium IV geändert. Die UICC-Stadien der inkludierten NSCLC-Patienten/-innen sind im Abbildung 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: TNM-Stadienverteilung

n = 111	N0	N1	N2	N3	
T1			3 (2,70%)	5 (4,50%)	M0
					M1
T2	1 (0,90%)	1 (0,90%)		11 (9,91%)	M0
					M1
T3	2 (1,80%)		11 (9,91%)	10 (9,01%)	M0
		1 (0,90%)			M1
T4	4 (3,60%)	4 (3,60%)	36 (32,43%)	22 (19,82%)	M0
					M1

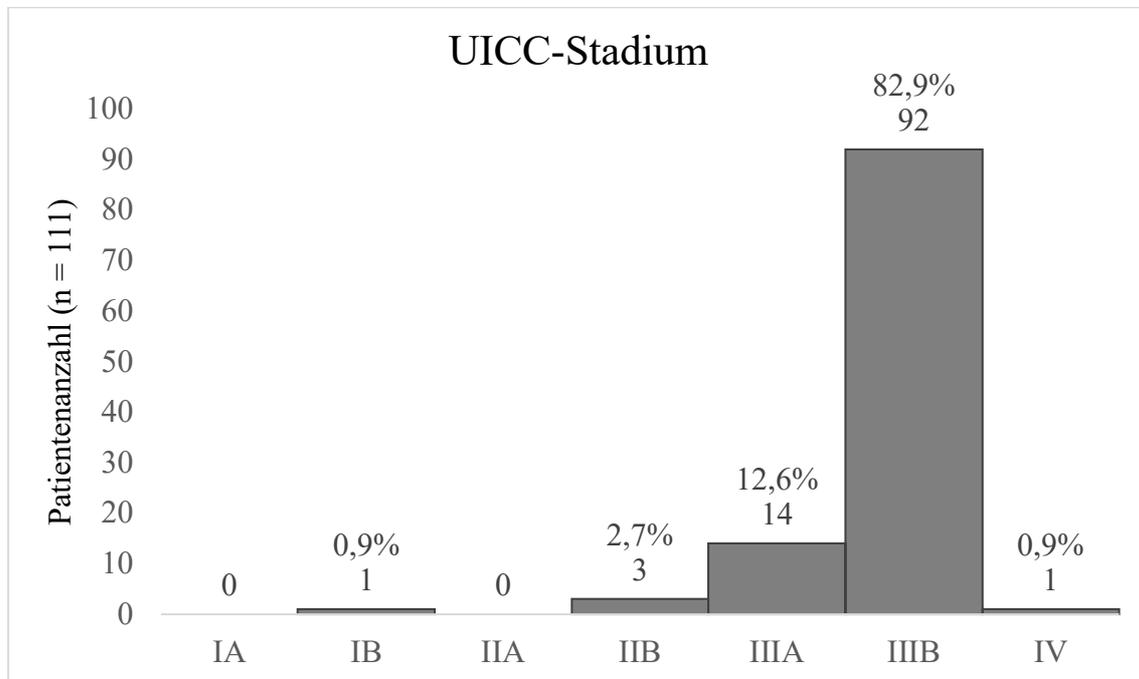


Abbildung 10: Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv

3.3 Behandlungsspezifische Daten

3.3.1 Zusammensetzung der Bestrahlungstherapie

Im Studienkollektiv kamen verschiedene Bestrahlungskonzepte zu Einsatz. Unabhängig von der verwendeten Technik bestanden diese in allen Fällen (n = 111) aus einer Hauptserie (3D-CRT oder IMRT), welche in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten/-innen (n = 96) durch mindestens eine zusätzliche Boost-Serie (3D-CRT, IMRT oder SBRT) ergänzt wurde. Tabelle 11 enthält die Darstellung der unterschiedlichen Kombinationen aus Bestrahlungshauptserie und Boost.

Tabelle 11: Bestrahlungstherapiekombinationen

Hauptserie	1. Boost	2. Boost	Anzahl (n = 111)
3D-CRT	3D-CRT	3D-CRT	24 (21,62%)
3D-CRT	3D-CRT	SBRT	2 (1,80%)
3D-CRT	3D-CRT		54 (48,65%)
3D-CRT	IMRT		6 (5,41%)
3D-CRT			6 (5,41%)
IMRT	3D-CRT	3D-CRT	1 (0,90%)
IMRT	3D-CRT		7 (6,31%)
IMRT	IMRT		1 (0,90%)
IMRT	SBRT		1 (0,90%)
IMRT			9 (8,11%)

3.3.2 Planung und Dosis der Hauptserie

Bei allen Patienten/-innen im Studienkollektiv wurde die Hauptserie der Bestrahlung als 3D-CRT oder IMRT durchgeführt. Dabei erhielten 92 Patienten/-innen (82,88%) in der Hauptserie eine 3D-konformale Radiatio, während in 19 Fällen (17,12%) intensitätsmoduliert bestrahlt wurde. Für die soziodemographischen Aspekte Alter (p = 0,963), BMI (p = 0,997), Raucherstatus (p = 0,606) und angegebene Pack-Years (p = 0,521) konnte kein signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung der Subgruppen nachgewiesen

werden. Auch bei der klinischen Einschätzung des Allgemeinzustands nach dem Karnofsky-Index waren die beiden Kollektive trotz der unterschiedlichen Gruppengrößen vergleichbar ($p = 0,293$).

Das mittlere Planungs-Zielvolumen der Hauptserie auf das Gesamtkollektiv gesehen lag bei $1011,36 \pm 471,86 \text{ cm}^3$. Unabhängig von der Bestrahlungstechnik betragen das minimale und maximale Zielvolumen $377,00 \text{ cm}^3$ und $4218,00 \text{ cm}^3$. Abbildung 11 veranschaulicht die Planungs-Zielvolumina innerhalb des Studienkollektivs.

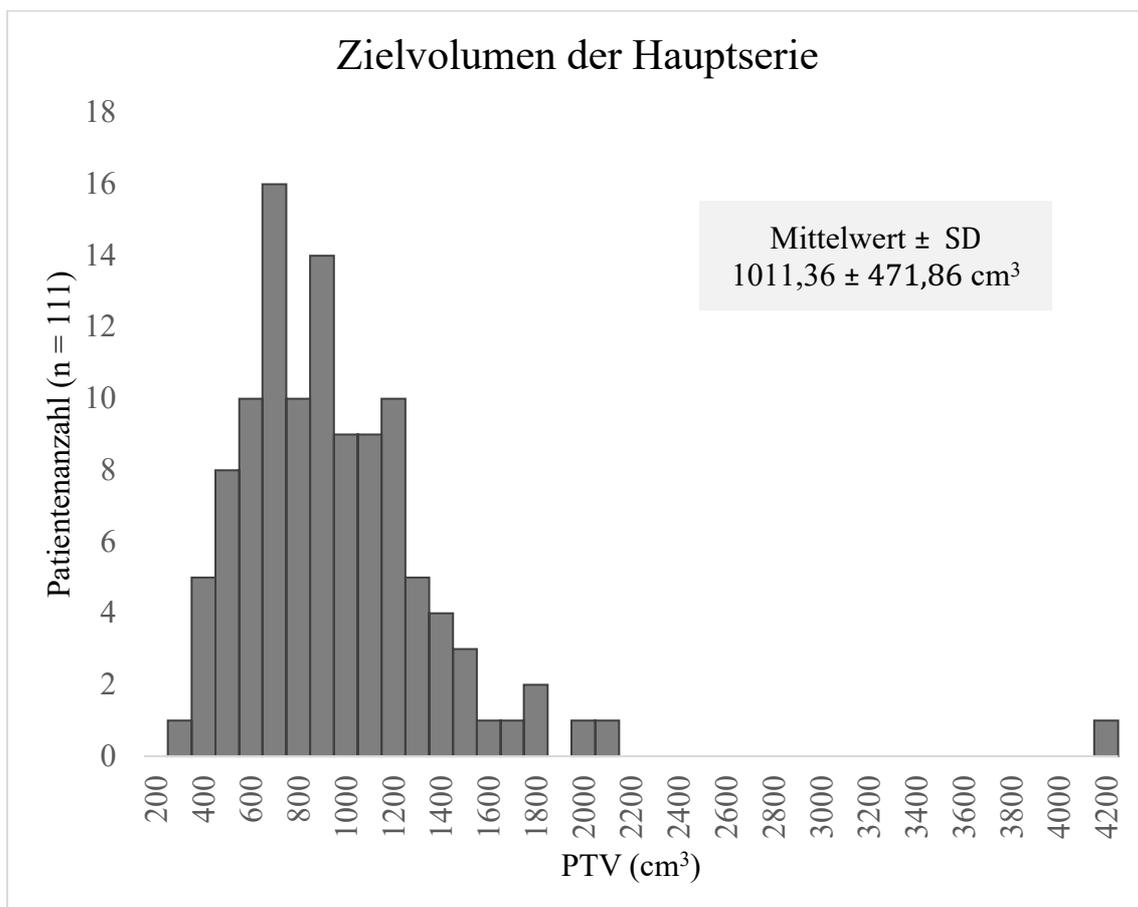


Abbildung 11: PTV der Hauptserie

Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Bestrahlungstechniken lag das mittlere Planungs-Zielvolumen der Hauptserie im 3D-CRT-Kollektivs bei $966,35 \pm 468,21 \text{ cm}^3$. Wie in Abbildung 12 graphisch dargestellt betrug der Mittelwert des Zielvolumens der Hauptserie für die IMRT-Gruppe im $1229,32 \pm 438,01 \text{ cm}^3$. Somit war das PTV für die Patientengruppe mit intensitätsmodulierter Bestrahlung signifikant größer als für das Subkollektiv mit 3D-konformaler Radiatio ($p = 0,007$).

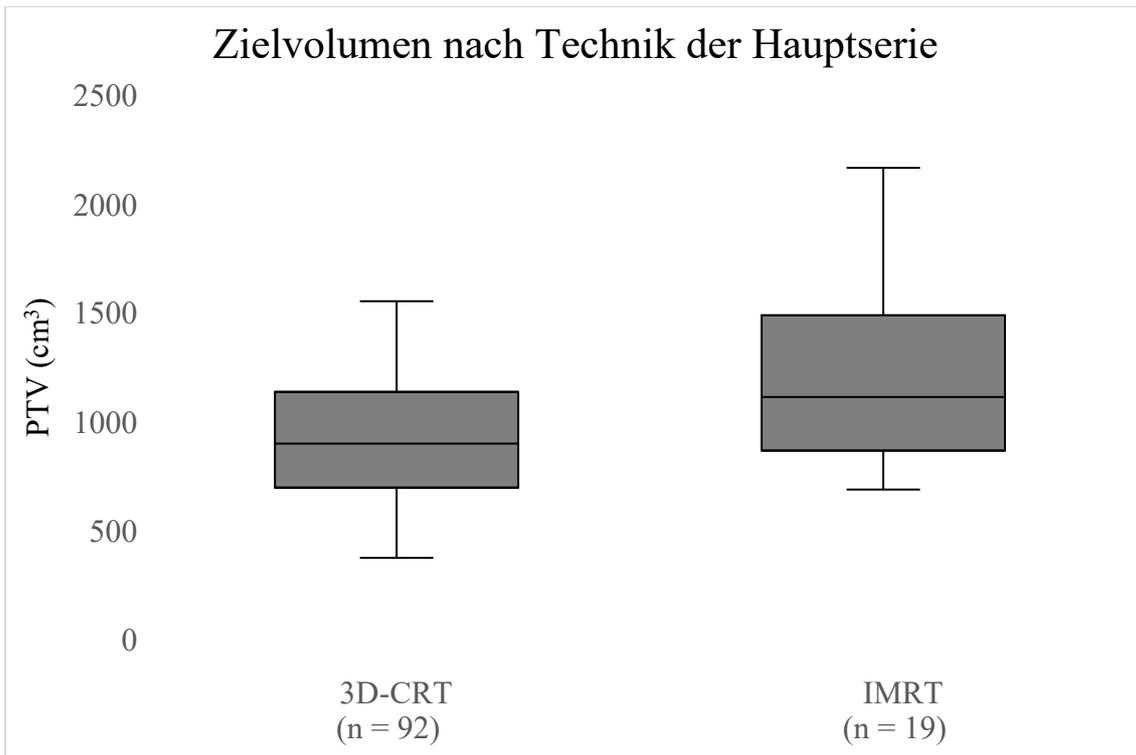


Abbildung 12: PTV der Hauptserie nach Bestrahlungstechnik

Die Hauptserie wurde durchschnittlich in 25 Fraktionen (Spannweite 2 – 33 Fraktionen) appliziert, wobei die Einzeldosis pro Fraktion unabhängig von der gewählten Bestrahlungstechnik jeweils 2,0 Gy betrug (Spannweite 1,8 – 4,0 Gy). Für die im Rahmen der Hauptserie aufgewendete Gesamtdosis ergab sich somit ein Medianwert von 50,0 Gy (Spannweite 6,0 – 70,0 Gy). Abbildung 13 stellt die Gesamtdosis innerhalb der Hauptserie anhand eines Balkendiagramms dar. Die Applikation von weniger als 20,0 Gy im Rahmen der Hauptserie war bei der Therapieplanung in keinem der 5 Fälle beabsichtigt, sondern jeweils im Rahmen eines Therapieabbruchs erzwungen.

Bei der differenzierten Betrachtung der Hauptseriendosis nach der jeweiligen Bestrahlungstechnik ergab sich sowohl für das Patientenkollektiv mit 3D-CRT als auch für das IMRT-Kollektiv eine mediane Gesamtdosis von 50,0 Gy. Jedoch betrug die Spannweite der Subgruppe mit konformaler Radiatio 6,0 – 70,0 Gy appliziert über 2 – 33 Fraktionen, während für die Hauptserie in der IMRT-Gruppe eine Gesamtdosis zwischen 16,8 und 56,0 Gy über 8 – 30 Fraktionen appliziert wurde (Abbildung 14).

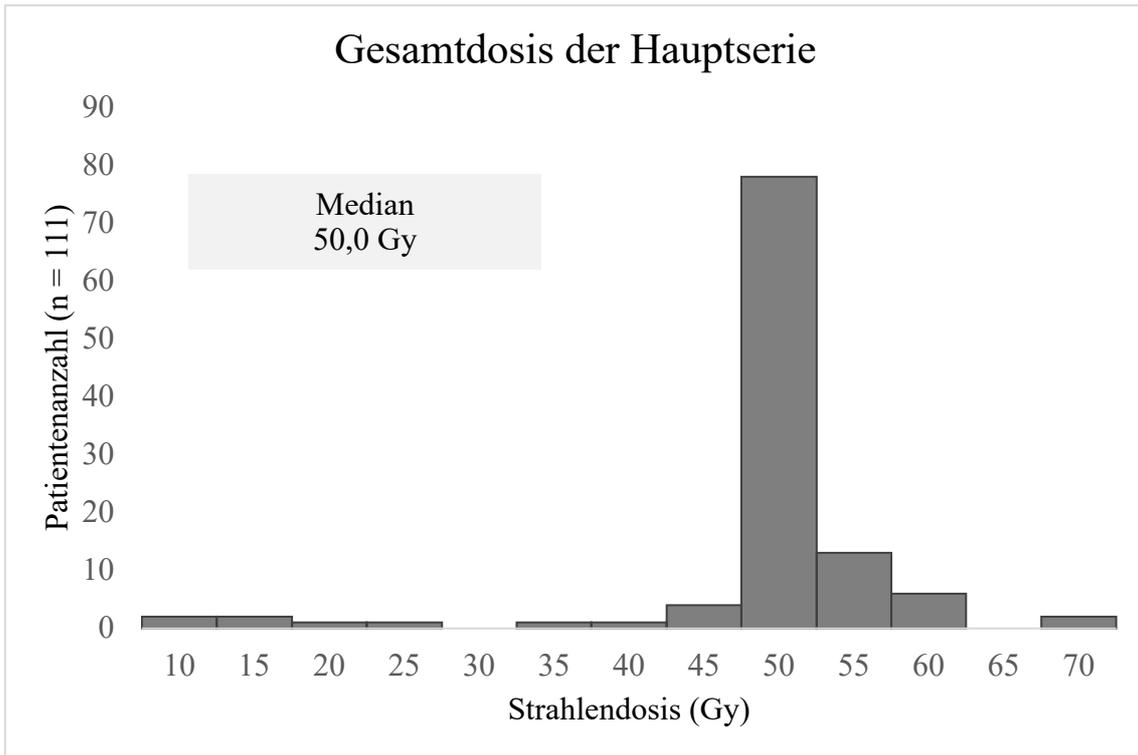


Abbildung 13: Verteilung der Gesamtdosis der Hauptserie

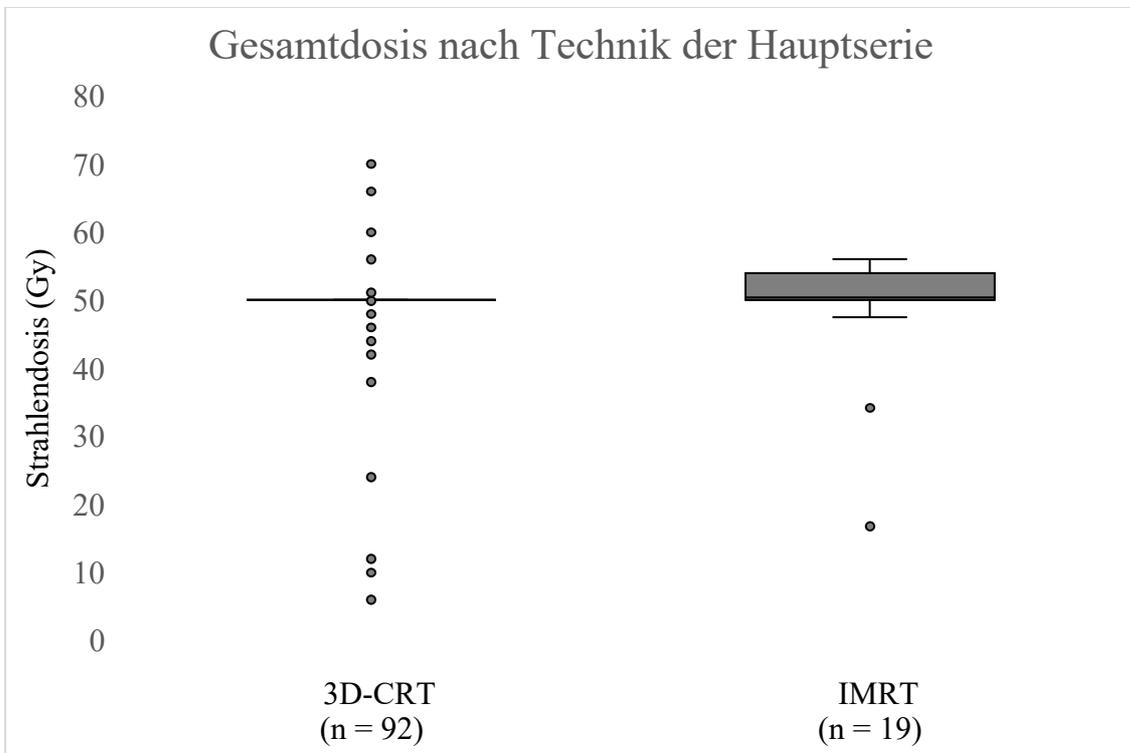


Abbildung 14: Gesamtdosis der Hauptserie nach Bestrahlungstechnik

3.3.3 Planung und Dosis zusätzlicher Boost-Serien

3.3.3.1 Erster Boost

Zusätzlich zur Hauptserie wurde mindestens eine ergänzende Boost-Serie bei 96 NSCLC-Patienten/-innen (86,49%) durchgeführt. Für diese erste Boost-Serie betrug das mittlere Planungs-Zielvolumen mit 3D-CRT oder IMRT-Technik ($n = 95$) $533,73 \pm 258,36 \text{ cm}^3$ bei einer Spannweite von $122,00 - 1393,00 \text{ cm}^3$ (Abbildung 15). In einem Fall wurde der erste Boost als stereotaktische Radiotherapie durchgeführt.

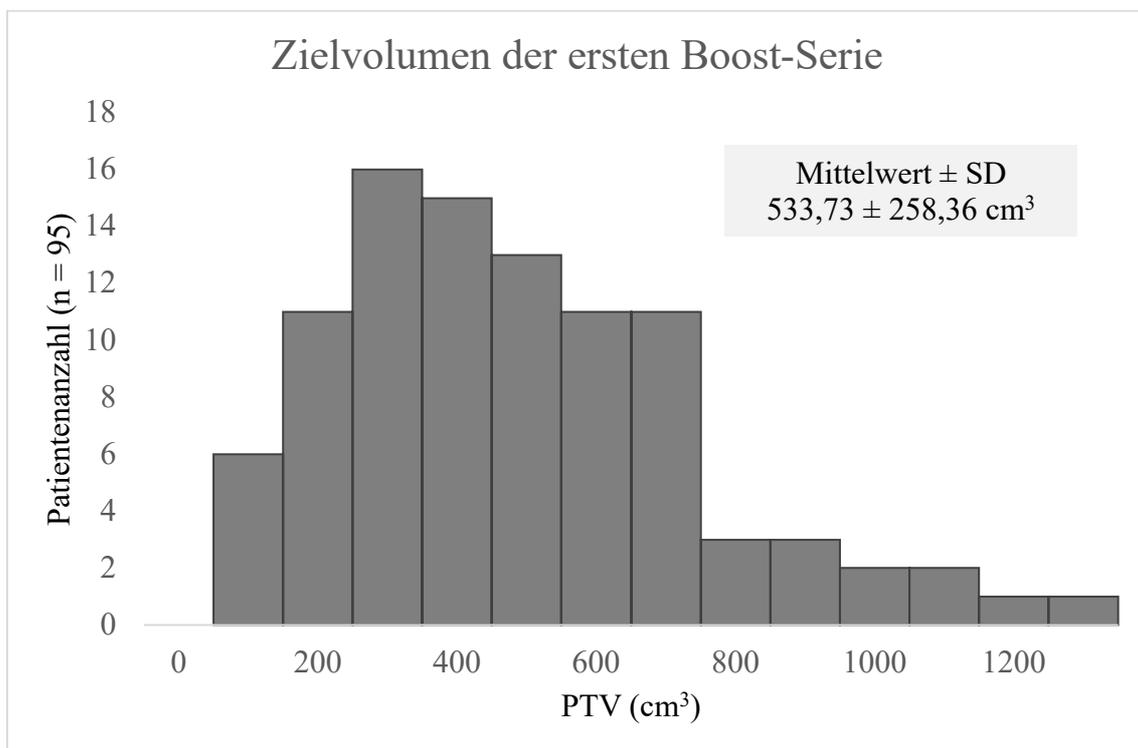


Abbildung 15: PTV der ersten Boost-Serie

Die erste Boost-Serie wurde in 88 Fällen (79,28%) als 3D-CRT und bei 7 Patienten/-innen (6,31%) als IMRT appliziert. Bei der Subgruppe mit 3D-konformaler Bestrahlung im Rahmen der ersten Boost-Serie lag das mittlere Zielvolumen bei $540,82 \pm 263,21 \text{ cm}^3$, bei der Patientengruppe mit Intensitätsmodulation betrug das PTV dagegen $444,57 \pm 176,57 \text{ cm}^3$. Zwischen beiden Kollektiven konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,346$). Die Zielvolumina der beiden Bestrahlungstechniken sind in Abbildung 16 dargestellt. Außerdem erhielt ein Patient nach einer IMRT-Hauptserie einen SBRT-Boost mit einem Zielvolumen bei $40,00 \text{ cm}^3$.

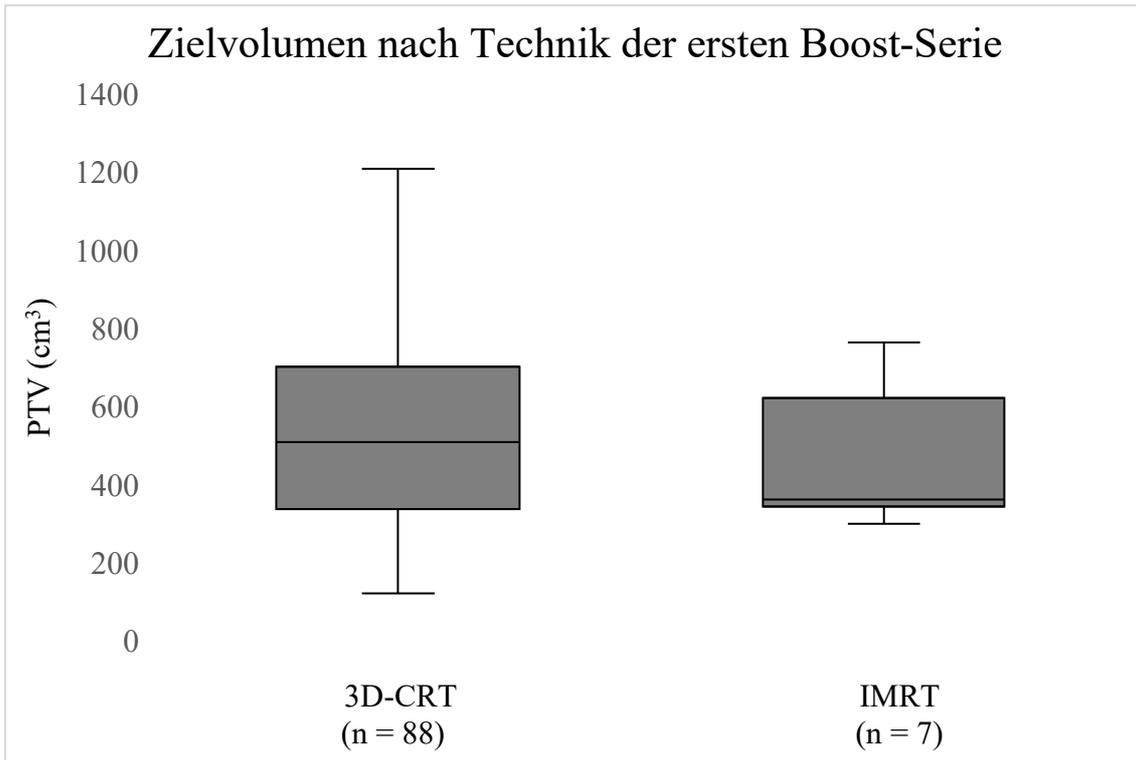


Abbildung 16: PTV der ersten Boost-Serie nach Bestrahlungstechnik

Die erste Boost-Serie wurde im Median in 8 Fraktionen (Spannweite 3 – 15 Fraktionen) durchgeführt, wobei die Einzeldosis pro Fraktion mittels 3D-CRT oder IMRT (n = 95) 2,0 Gy betrug (Spannweite 1,8 – 5,0 Gy). Für die im Rahmen der ersten Boost-Serie applizierte Gesamtdosis ergab sich somit ein Medianwert von 16,0 Gy (Interquartilsabstand 10,0 – 16,0 Gy). Abbildung 17 stellt die Gesamtdosisapplikation innerhalb der ersten Boost-Serie graphisch dar.

Bei der differenzierten Betrachtung der Boost-Serien-Dosis nach der jeweiligen Bestrahlungstechnik ergab sich für den Teil des Patientenkollektivs mit 3D-CRT mediane Gesamtdosis von 16,0 Gy, während für die erste Boost-Serie in der IMRT-Gruppe eine Median-Gesamtdosis von 18,0 Gy (Interquartilsabstand 10,0 – 20,0 Gy) appliziert wurde (Abbildung 18). Die höchste Einzeldosis von 6,7 Gy wurde über 3 Fraktionen bei der einen mittels SBRT durchgeführten Boost-Radiatio aufgewendet.

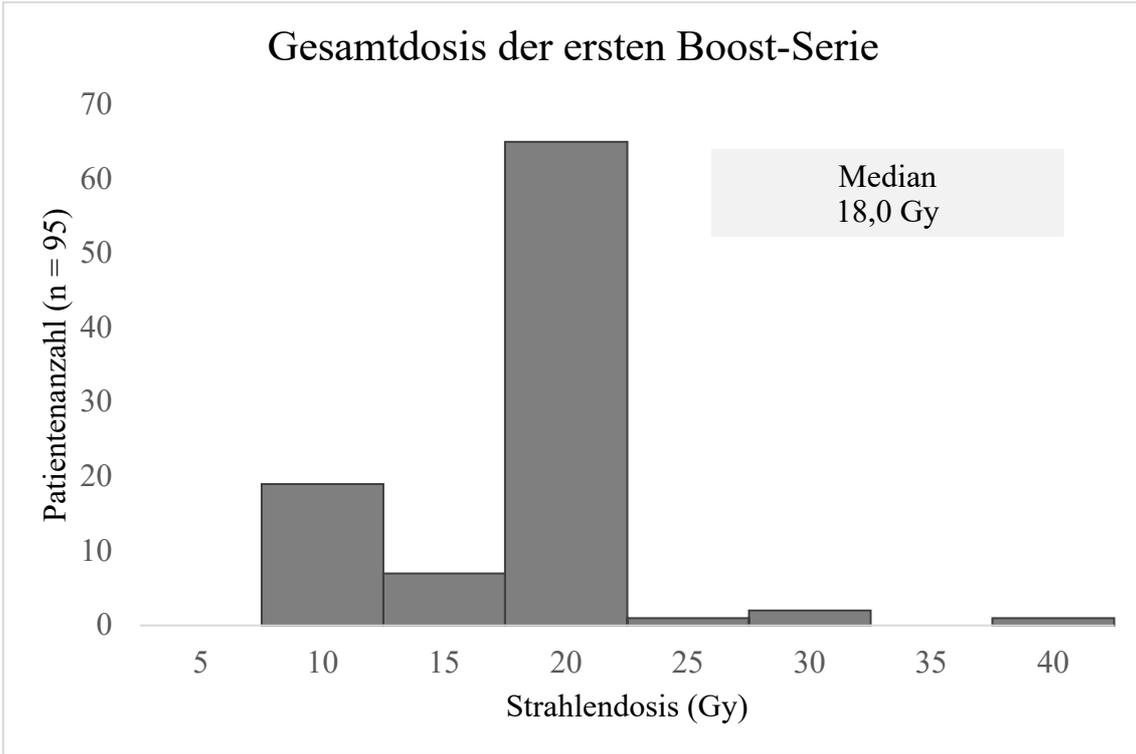


Abbildung 17: Verteilung der Gesamtdosis der ersten Boost-Serie

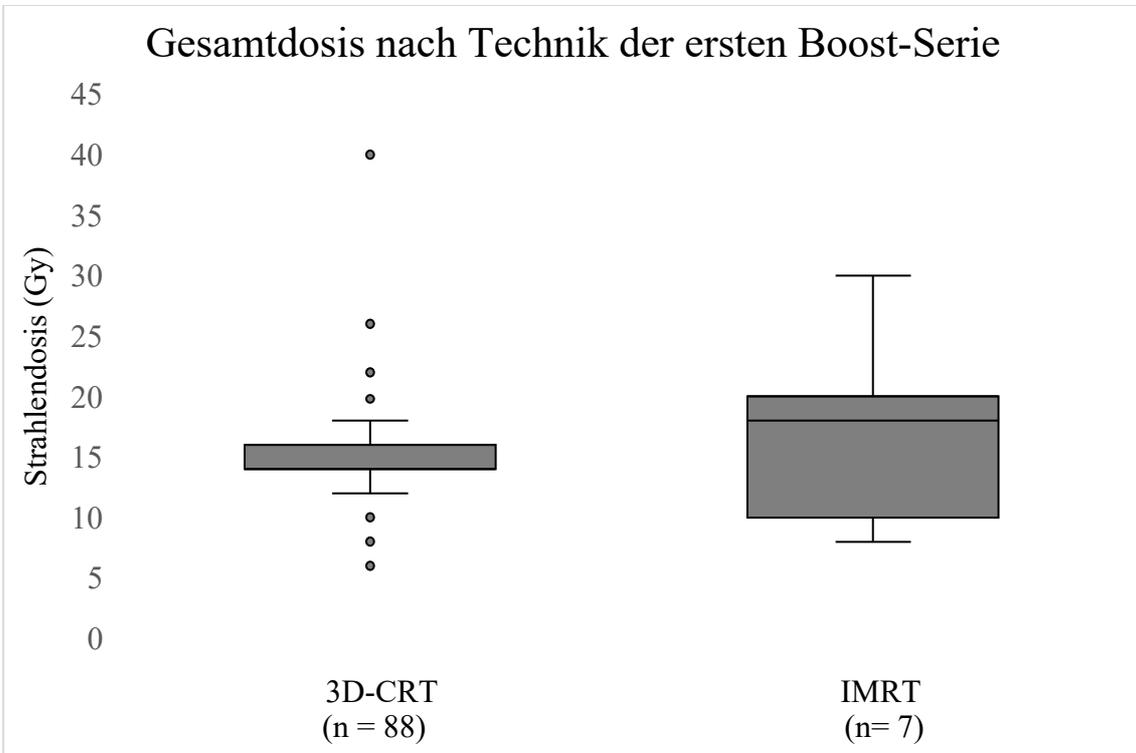


Abbildung 18: Gesamtdosis der ersten Boost-Serie nach Bestrahlungstechnik

3.3.3.2 Zweiter Boost

In 27 Fällen (24,32%) wurde im Anschluss an die Hauptserie und den ersten Boost eine zweite Boost-Serie appliziert. Für die zweite Boost-Serie mittels 3D-konformaler Technik (n = 25) lag der Mittelwert des Planungs-Zielvolumens bei $218,60 \pm 118,87 \text{ cm}^3$ mit einer Spannweite von $33,00 - 458,00 \text{ cm}^3$ (Abbildung 19). Ferner erfolgte der Studieneinschluss zweier Personen (1,80% des Gesamtkollektivs) mit peripher gelegendem Primarius, welcher nach zweimaliger 3D-CRT (Hauptserie und initialer Boost) mittels stereotaktischer Radiatio weiterbehandelt wurde. Für diese beiden SBRT-Behandlungen lag das Planungs-Zielvolumen bei $53,00$ bzw. $77,00 \text{ cm}^3$. Der zweite Boost wurde in keinem Fall in Form einer IMRT durchgeführt.

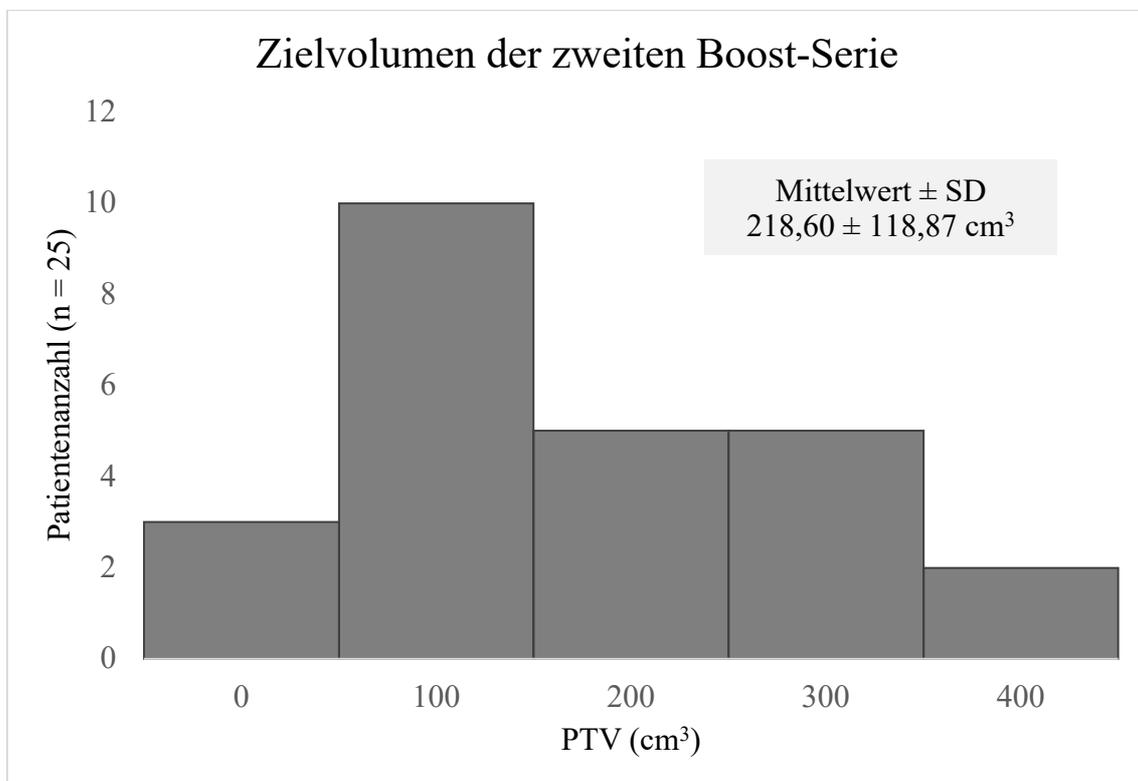


Abbildung 19: PTV der zweiten Boost-Serie im Studienkollektiv

Die Durchführung der zweiten Boost-Serie erfolgte durchschnittlich in 2 Fraktionen (Spannweite 1 – 8 Fraktionen), wobei die Einzeldosis pro Fraktion mittels 3D-CRT (n = 25) $2,0 \text{ Gy}$ betrug (Spannweite $1,0 - 3,0 \text{ Gy}$). Für die 3D-CRT ergab sich somit im Rahmen der zweiten Boost-Serie eine Median-Gesamtdosis $6,0 \text{ Gy}$ (Interquartilsabstand $4,0 - 7,5 \text{ Gy}$). Abbildung 20 stellt die Gesamtdosisapplikation innerhalb der zweiten Boost-

Serie graphisch dar. In den beiden Fällen, in denen die zweite Boost-Serie in SBRT-Technik durchgeführt wurde, lag die Gesamtdosis bei 37,5 Gy (12,5 Gy über 3 Fraktionen) bzw. 24,0 Gy (24,0 Gy über eine Fraktion).

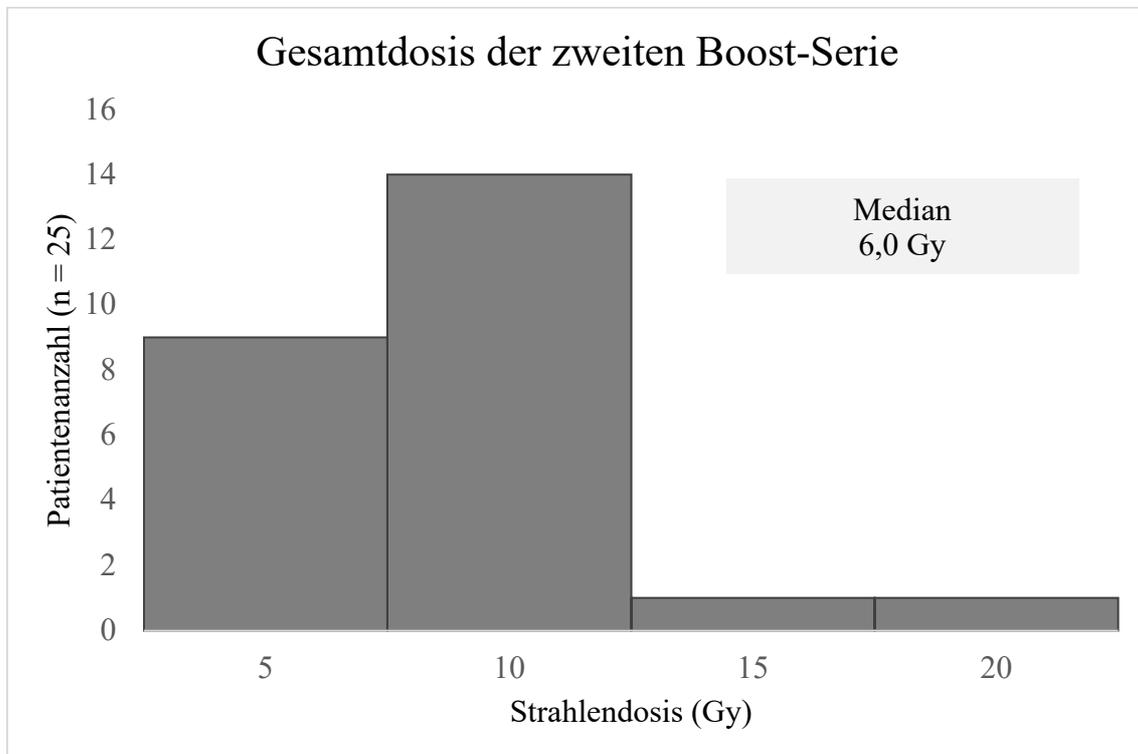


Abbildung 20: Verteilung der Gesamtdosis der zweiten Boost-Serie

3.3.4 Ergänzende Chemotherapie

Bei insgesamt 93 Patienten/-innen (83,78%) wurde simultan zur strahlentherapeutischen Behandlung eine Chemotherapie durchgeführt. Diese erfolgte mit verschiedenen Präparaten, wobei die Kombination Cisplatin / Vinorelbin das mit Abstand häufigste Schema darstellte (Abbildung 21, Tabelle 12) [66]. Systemische Chemotherapien wurden prozentual häufiger in Kombination mit einer 3D-CRT durchgeführt: 81 von 92 Patienten/-innen (88,04%) mit 3D-konformaler Radiatio und 12 von 19 Personen (63,16%) mit intensitätsmodulierter Bestrahlung erhielten simultan eine Systemtherapie ($p = 0,008$).

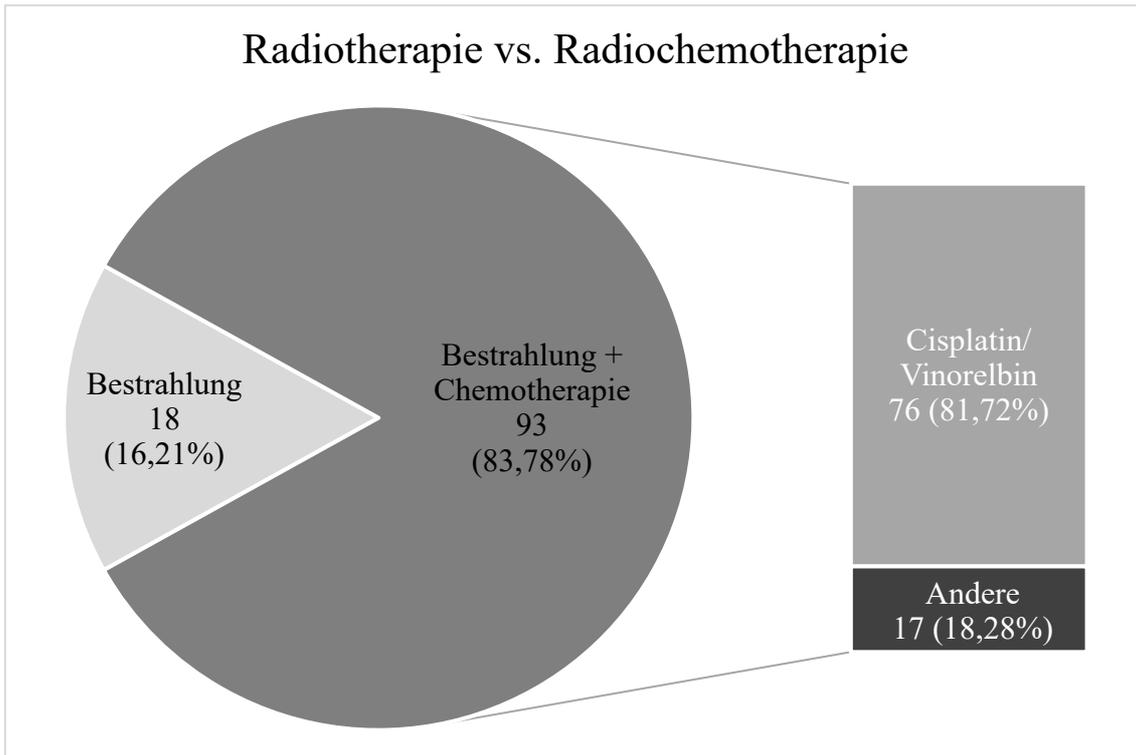


Abbildung 21: Durchführung einer ergänzenden Chemotherapie

Tabelle 12: Verwendete Chemotherapeutika

Chemotherapeutika	Wirkweise	Anzahl (n = 93)
Vinorelbin / Cisplatin	Spindelgift / Alkylanz	76
Paclitaxel	Spindelgift	6
Gefitinib	Tyrosinkinase-Inhibitor	5
Vinorelbin mono	Spindelgift	4
Carboplatin	Alkylanz	1
Docetaxel	Spindelgift	1

3.3.5 Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die in Verbindung mit der Strahlentherapie beobachteten unerwünschten Wirkungen erläutert. Die Betrachtung erfolgt dabei abhängig von der zeitli-

chen Latenz zum Therapiebeginn. Als akute Nebenwirkungen werden alle unerwünschten Effekte der Bestrahlung bezeichnet, die innerhalb von sechs Wochen nach Bestrahlungsbeginn auftraten, während Nebenwirkungen nach sechs Wochen als chronisch gewertet wurden.

3.3.5.1 Akute Nebenwirkungen

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen stellten die Hämatotoxizität (Anämie, Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie) mit 106 Fällen (95,50%) und die Dysphagie mit 93 Fällen (83,78%) dar. Bei 34 Patienten/-innen (30,63%) trat eine radiogene Dermatitis und bei 7 Behandlungen (6,31%) eine akute Pneumonitis in Zusammenhang mit dem Bestrahlungsbeginn auf. Zusätzlich zur Inzidenzanalyse erfolgte die Betrachtung der akuten Nebenwirkungen nach ihrem Schweregrad (siehe Tabelle 7). Insgesamt 6 Personen (5,41%) wiesen ein (einfach oder mehrfach) zytopenisches Blutbild Grad IV auf. Hämatologische Nebenwirkungen mit Schweregrad I / II / III wurden bei 37 / 43 / 20 Bestrahlungen dokumentiert. Bei der bestrahlungsassoziierten Dysphagie, Dermatitis und Pneumonitis traten keine als Grad IV klassifizierten Fälle auf. Grad I / II / III einer Strahlendermatitis wurde in 27 / 6 / 1 Fällen beobachtet, während eine bestrahlungsassoziierte Dysphagie bei 23 / 47 / 23 und eine Pneumonitis bei 0 / 6 / 1 Patienten/-innen auftrat. Die Abbildungen 22 und 23 stellen die Häufigkeiten und Ausprägungen akuter Nebenwirkungen im Studienkollektiv graphisch dar.

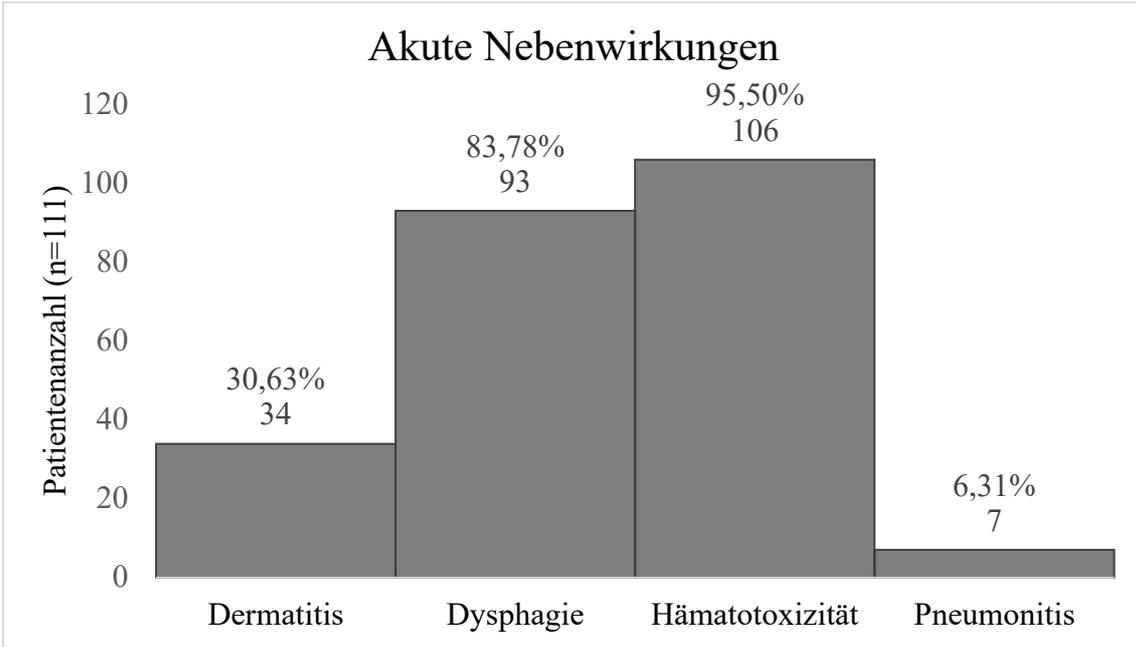


Abbildung 22: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen im Studienkollektiv

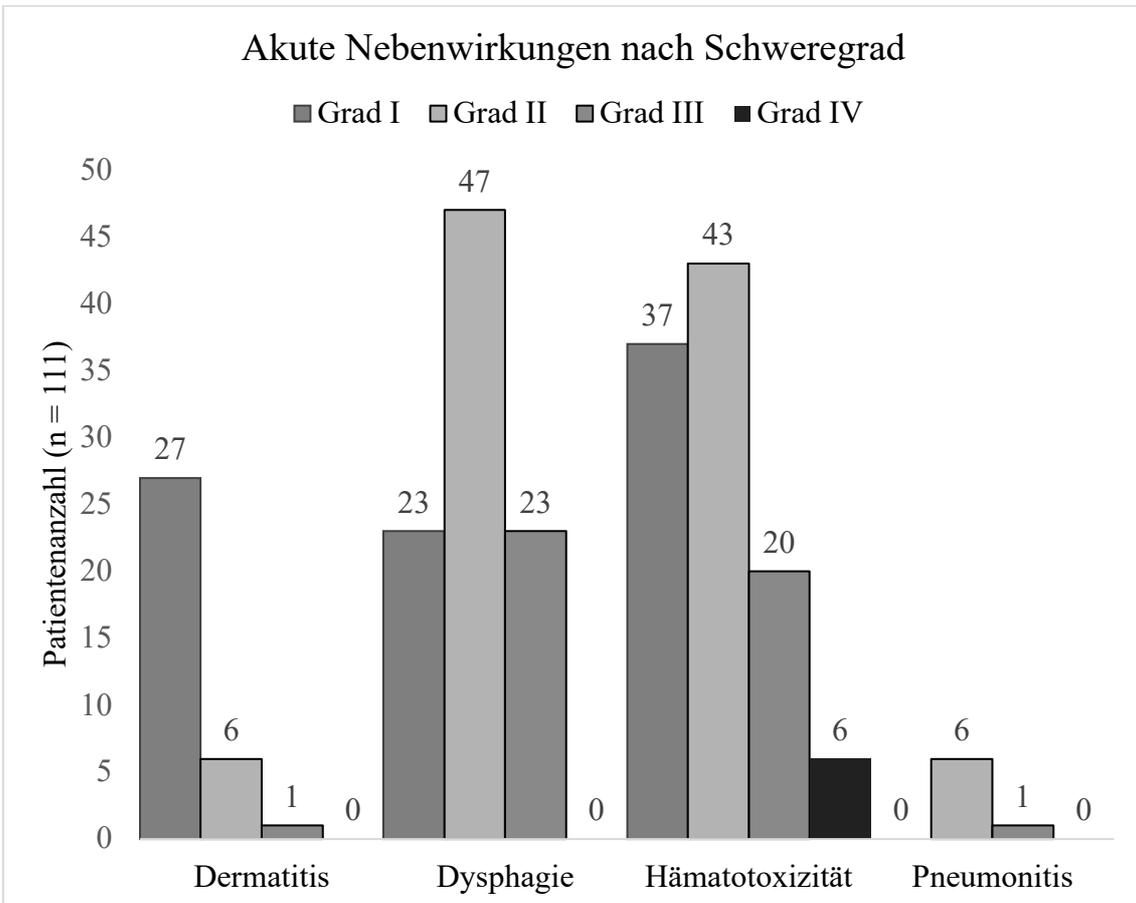


Abbildung 23: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen nach Schweregrad

Bei der differenzierten Betrachtung der akuten Nebenwirkungen nach der jeweils für die Hauptserie angewendeten Bestrahlungstechnik konnte gezeigt werden, dass eine hämatotoxische Auswirkung der Therapie zwar prozentual häufiger in der Patientengruppe mit 3D-konformaler Bestrahlung auftrat (3D-CRT vs. IMRT: 96,74% vs. 89,47%), dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant war ($p = 0,519$). Für die unerwünschten Therapieeffekte akute Strahlendermatitis (29,35% vs. 36,84%; $p = 0,054$), -dysphagie (82,61% vs. 89,47%; $p > 0,999$) und -pneumonitis (4,35% vs. 15,79%; $p = 0,386$) war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen zu beobachten. In Abbildung 24 sind die im Studienkollektiv aufgetretenen akuten Nebenwirkungen entsprechend der für die Hauptserie gewählten Bestrahlungstechnik dargestellt.

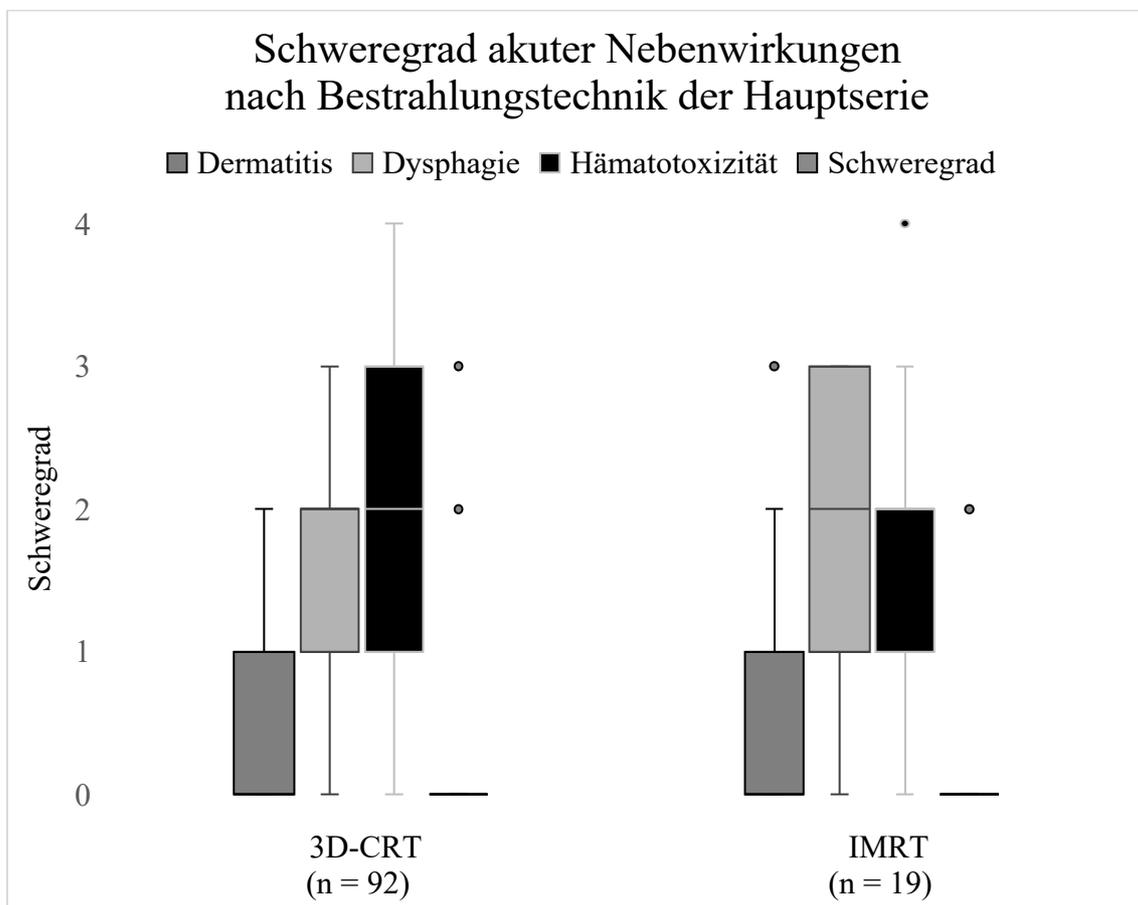


Abbildung 24: Schweregrad akuter Nebenwirkungen nach Bestrahlungstechnik

3.3.5.2 Chronische Nebenwirkungen

Die strahlenassoziierte Pneumonitis und die radiogene Dysphagie stellen die beiden im Patientenkollektiv beobachteten chronischen Nebenwirkungen dar, die mit einer zeitlichen Latenz mehr als 6 Wochen nach Beginn der Radiatio auftraten. Eine chronische Pneumonitis im Ausprägungsgrad I / II / III / IV wurde bei 3 / 13 / 2 / 0 Patienten/-innen diagnostiziert, was einer Gesamtinzidenz von 16,22% in Verbindung mit der durchgeführten Therapie entspricht. Noch seltener trat eine chronische Dysphagie im untersuchten Patientenkollektiv auf (2,70%). Dabei wurden die Schweregrade I / II / III / IV in 1 / 2 / 0 / 0 Fällen beobachtet. Abbildung 25 zeigt die Häufigkeit und Schwere chronischer Nebenwirkungen im Studienkollektiv.

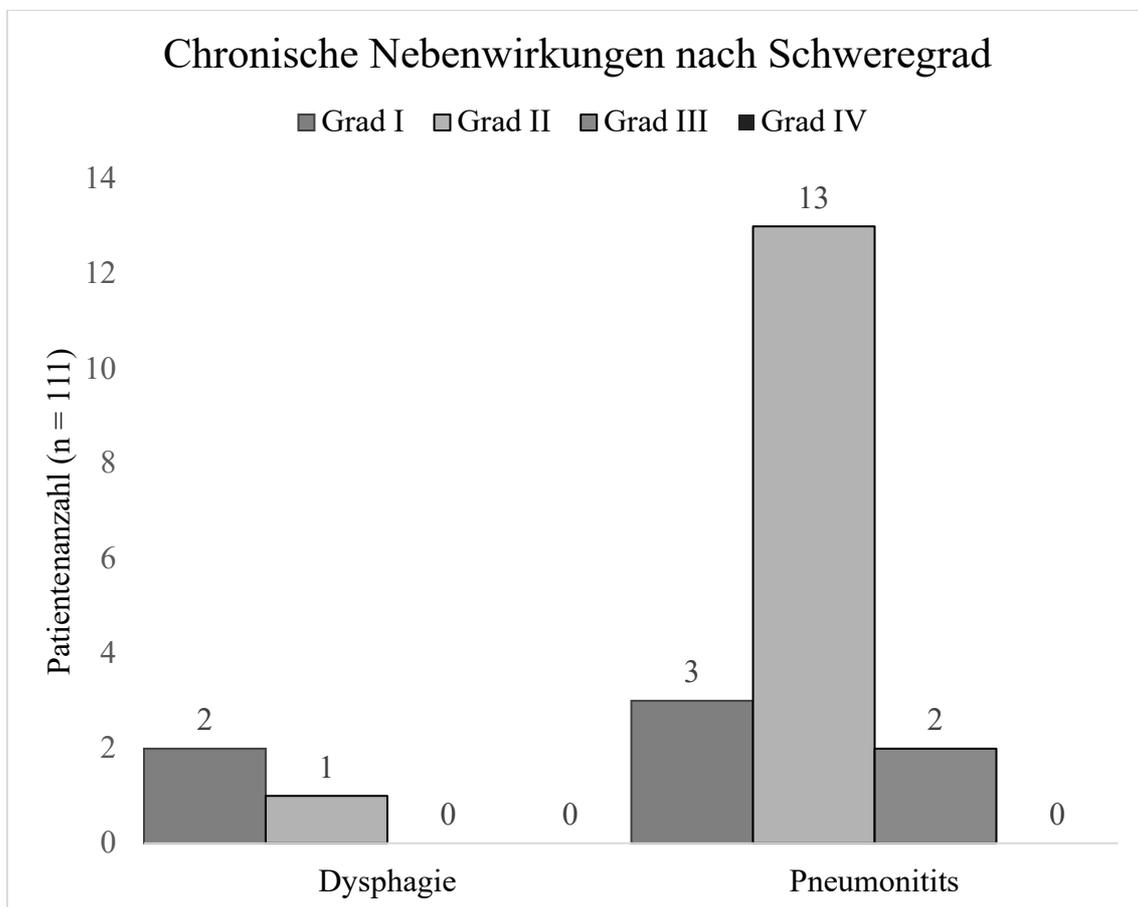


Abbildung 25: Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen nach Schweregrad

Eine chronische Strahlenpneumonitis trat häufiger in Verbindung mit einer 3D-konformalen Radiatio auf (3D-CRT vs. IMRT: 17,39% vs. 10,53%; $p = 0,026$), während für die

chronische Dysphagie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungstechniken nachgewiesen werden konnte (1,09% vs. 10,53%; $p = 0,667$).

3.4 Überlebensraten

Unabhängig von der angewendeten Bestrahlungstechnik betrug die geschätzte Überlebenszeit nach Therapiebeginn im Median 16 Monate (95% Konfidenzintervall [CI] 12,61 – 19,39 Monate). Dabei lag die kürzeste Überlebensdauer im Gesamtkollektiv bei einem Monat, während die längste beobachtete Zeitspanne 101 Monate umfasste (limitiert durch den am 31.12.2012 endenden Studienzeitraum). Zum Ende des Betrachtungszeitraums waren insgesamt noch 19 Patienten/-innen am Leben (17,12% von $n = 111$), von denen 12 (13,04% von $n = 92$) bzw. 7 (36,84% von $n = 19$) die Hauptserie der Bestrahlung in Form einer 3D-CRT bzw. IMRT erhalten hatten.

Die Subgruppenanalyse nach angewendeter Hauptserientechnik ergab für das Patientenkollektiv mit 3D-konformaler Bestrahlung eine Überlebensschätzung von 16 Monaten (95% CI 12,60 – 19,41 Monate), wohingegen der Schätzer für die Patienten/-innen in der IMRT-Gruppe im Median bei 20 Monaten (95% CI 4,82 – 35,18 Monate) ab Bestrahlungsbeginn lag. Der Unterschied zwischen 3D-CRT und IMRT war dabei statistisch nicht signifikant ($p = 0,774$). Die Überlebensfunktionen für beide Bestrahlungsverfahren sind in Abbildung 26 dargestellt.

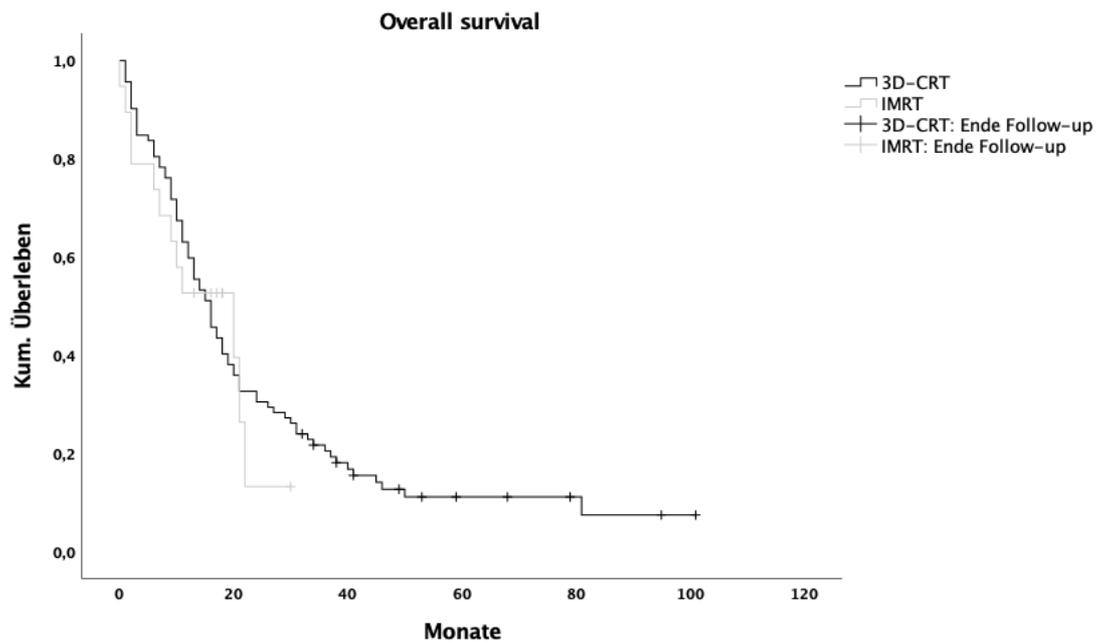


Abbildung 26: Überlebenszeit nach Technik der Hauptserie

Der Median der LRRFS-Funktion, die das Überleben ohne lokoregionäres Rezidiv abschätzt, lag für das diesbezüglich auswertbare Kollektiv ($n = 98$) bei 18 Monaten mit einem 95% Konfidenzintervall von 15,30 – 20,71 Monate. Zwischen den für die 3D-CRT- (Median 18 Monate; 95% CI 15,65 – 20,35 Monate) und IMRT-Gruppe (Median 16 Monate; 95% CI 13,77 – 18,24 Monate) getrennt betrachteten Schätzern konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,839$; Abbildung 27). Zum Studienende am 31.12.2012 war in insgesamt 52 Fällen (53,06% von $n = 98$) ein lokales oder regionales Rezidiv nachgewiesen worden, wovon 46 Personen (55,42% von $n = 83$) der Gruppe mit 3D-CRT-Hauptserie und 6 Personen (40,00% von $n = 15$) der Gruppe mit IMRT-Hauptserie zuzuordnen waren.

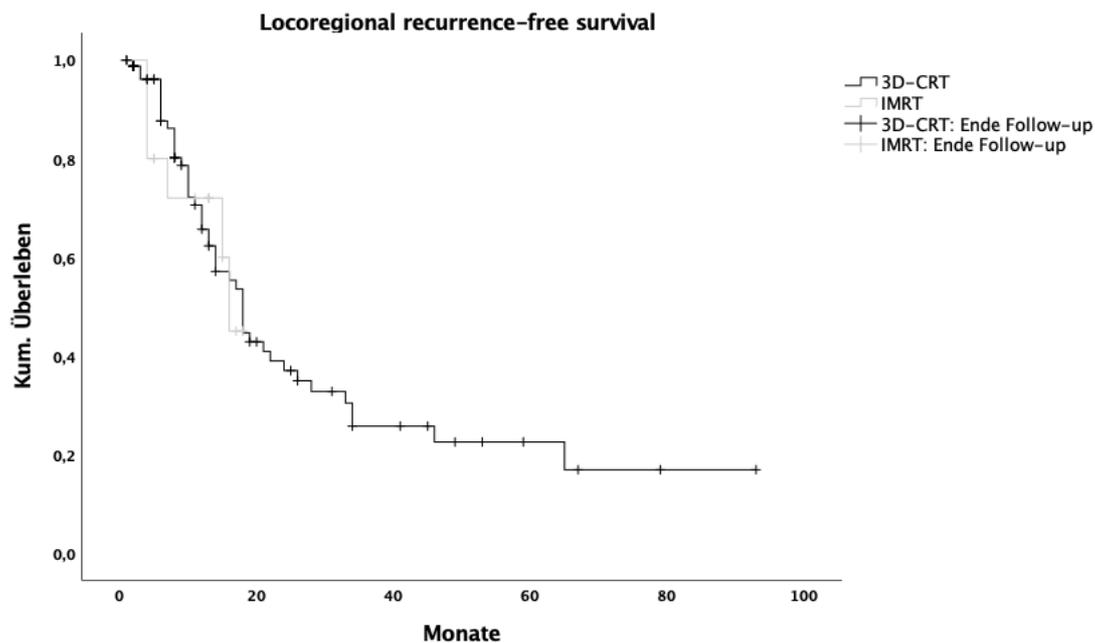


Abbildung 27: Überlebenszeit ohne Rezidiv nach Technik der Hauptserie

Die DMFS-Funktion, deren Aufgabe die Abschätzung des fernmetastasenfreien Überlebens ist, konnte ebenfalls für ein Kollektiv von 98 Patienten/-innen betrachtet werden. Ihr Median lag für die untersuchte Personengruppe bei 18 Monaten. Aufgrund des Umstandes, dass die DMFS-Funktion bestrahlungstechnikübergreifend und isoliert für die 3D-CRT-Gruppe die 45. Perzentile der Kaplan-Meier-Kurve im Betrachtungszeitraum nicht unterschritt, konnte aus mathematischen Gründen für diese beiden Kollektive keine Berechnung des 95% Konfidenzintervalls zum Median (welcher der 50. Perzentile entspricht) erfolgen [67]. Nach Bestrahlungstechnik der Hauptserie getrennte Betrachtungen ergaben keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,454$; Abbildung 28) zwischen den Subgruppen, die primär eine 3D-CRT (Median: 17 Monate) oder IMRT (Median 18 Monate; 95% CI 12,48 – 23,52 Monate) erhalten hatten. Zum Ende der untersuchten Zeitspanne waren bei 43 Patienten/-innen (43,88% von $n = 98$) Fernmetastasen nachgewiesen worden, darunter bei 38 Personen aus der 3D-CRT-Gruppe (45,78% von $n = 83$) und 5 Personen aus dem IMRT-Kollektiv (33,33% von $n = 15$).

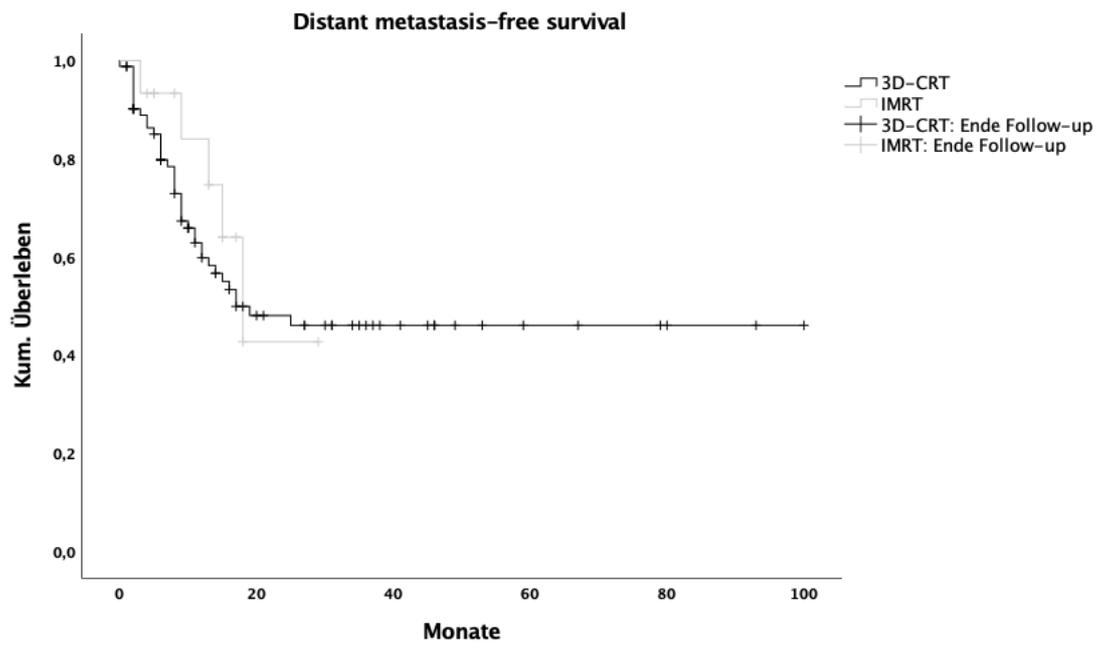


Abbildung 28: Überlebenszeit ohne Fernmetastasen nach Technik der Hauptserie

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie für ein Kollektiv von Lungenkrebspatienten/ und -patientinnen mit der 3D-konformalen Bestrahlung verglichen. Anhand von 111 Personen mit histologisch gesichertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom konnte gezeigt werden, dass beide Therapieverfahren bezüglich der Überlebensraten und der Rezidiv- bzw. Metastasierungshäufigkeit im Rahmen des beobachteten Studienzeitraums miteinander vergleichbar sind. Auch für die Häufigkeit akuter Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstechniken nachgewiesen werden; dagegen trat eine chronische Strahlenpneumonitis häufiger in der Patientengruppe auf, die primär eine 3D-CRT erhalten hatte.

4.1 Konformale Bestrahlung

Das Primärziel einer Bestrahlungstherapie ist die lokale Tumorkontrolle, denn im Gegensatz zu einer Chemotherapie verfügt die Radiatio nur über eine indirekte systemische Wirkung. Generell wird davon ausgegangen, dass eine Steigerung der Strahlendosis im Zielvolumen die lokale Tumorkontrolle verbessert. Dabei ist eine stärkere Strahlenexposition jedoch auch mit einer erhöhten Dosisbelastung für das umliegende gesunde Gewebe verbunden, was zu verstärkten und vermehrt auftretenden Nebenwirkungen führt. Insbesondere bei Tumoren, die in der Nähe oder gar innerhalb von strahlensensitivem Gewebe lokalisiert sind, ist aus diesem Grund eine präzise Bestrahlungsplanung von großer Wichtigkeit [68]. Die Einführung der 3D-CRT in den 1990er Jahren stellte eine der bedeutendsten Entwicklungen für die moderne Strahlentherapie dar: Anstelle einer zweidimensionalen Planungsgrundlage wurde mit der 3D-CRT erstmals die dreidimensionale Bildinformation von CT-Datensätzen für die Planung einer Strahlentherapie nutzbar gemacht. Dabei ist das Grundkonzept der 3D-CRT vergleichsweise simpel: Durch Software-assistierte Segmentierung können verschiedene Zielvolumina definiert werden (GTV, CTV, PTV), die dann mit unterschiedlichen Strahlendosen aus mehreren Richtungen behandelt werden. Durch Multi-Lamellen-Kollimatoren gelingt eine präzise Eingrenzung des zu bestrahlenden Tumolvolumens sowie die Ausgrenzung benachbarter Risikostrukturen [69]. Während der auf Kollimation basierende Schutz strahlensensitiver Organe für peripher wachsende und konvex geformte Tumoren gut funktioniert, bestehen

Limitationen bei zentral lokalisierten, komplexen Tumormanifestationen. So konnte für verschiedene Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gezeigt werden, dass mittels 3D-CRT zwar eine suffiziente Dosisbelegung des Primärtumors erreicht werden kann, die kontralaterale Parotis als Hauptrisikoorgan jedoch keinen ausreichenden Schutz erfährt [70]. Die IMRT begegnet dieser Problematik mit dem Konzept der Fluenzmodulation, das bei vergleichbarer Dosisapplikation im Tumor eine bessere Schonung des umgebenden Gewebes ermöglicht [71, 72]. Die Wichtigkeit der Strahlenprotektion sensitiver Organe wird zusätzlich unterstrichen durch die Ergebnisse von Ruben et al., die in ihrem Vergleich verschiedener Bestrahlungstechniken ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome bei gesteigerter Dosisbelastung beschreiben. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass bereits eine vergleichsweise geringe Dosis zwischen 2.0 und 4.0 Gy mit einer Risikozunahme für die Entwicklung von Sekundärmalignomen einhergeht, während bei weiter erhöhter Strahlenexposition zunächst ein Plateau entsteht mit nachfolgend sogar geringerem Malignitätsrisiko. Ursächlich für diese Beobachtung könnte der zytotoxische Effekt bei starker Dosiserhöhung sein, der verhindert, dass entartete Zellen in die nächste Zellgeneration übergehen. Außerdem postulieren Ruben et al., dass eine Dosiserhöhung auch Reparaturmechanismen und die Neubildung von Zellen induzieren kann, ohne dass daraus ein größeres Malignitätsrisiko erwachsen muss [73]. Aufgrund der organspezifischen Strahlensensibilität muss jedoch davon ausgegangen werden, dass das karzinogene Potential je nach bestrahlter Körperregion variiert und die Bestimmung eines einheitlichen Grenzwerts als Indikator für die Entstehung eines Zweitmalignoms nur bedingt sinnvoll ist.

4.2 Intensitätsmodulation

Trotz der nachgewiesenen höheren Konformalität und verbesserten Schonung des Umgebungsgewebes bei der Bestrahlung von Prostata- und Kopf-Hals-Tumoren blieb der Einsatz der IMRT bei lokal fortgeschrittenem Lungenkrebs lange Zeit umstritten [74, 75]. Die Hauptbedenken begründeten sich vor allem durch die größere Menge an normalem Lungengewebe, das bei der IMRT niedrigen Strahlungsdosen ausgesetzt ist. Auch in der vorliegenden Studie konnte heraus gearbeitet werden, dass die intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit einem größeren Planungs-Zielvolumen als die 3D-CRT vergesellschaftet ist. Entgegen früherer Arbeiten konnte daraus für das untersuchte Patientenkol-

ektiv jedoch keine Risikoerhöhung für das Entstehen einer Strahlenpneumonitis abgeleitet werden [76]. Konkordant mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse von Hu et al., in der das Outcome bei insgesamt 12.896 Patienten/-innen mit NSCLC verglichen wurde, konnte auch in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstechniken in Bezug auf das Gesamtüberleben ausgemacht werden [77]. Ob bei der IMRT – wie in einigen Publikationen suspiziert [78] – aufgrund der längeren Bestrahlungsdauer und damit verbundener Atemeffekte unerwartete Schwankungen der an das Ziel abgegebenen Dosis auftraten, wurde in der dieser Arbeit nicht gezielt untersucht. Die vergleichbaren Überlebensfunktionen zwischen den beiden Verfahren legen jedoch den Rückschluss nahe, dass die Wirksamkeit der IMRT durch das Zusammenspiel von atmungsbedingter Tumor-Bewegung und Kollimator-Lamellen-Verschiebung nicht in relevantem Maße kompromittiert wird [79]. Die durchschnittliche Gesamtüberlebensdauer war in der vorliegenden Studie niedriger als in der Arbeit von Jiang et al. (16 vs. 18 Monate); jedoch wurde in diesem Vergleichskollektiv aus 165 Patienten/-innen ausschließlich intensitätsmoduliert behandelt [80]. An dieser Stelle sei angemerkt, dass sich das der aktuellen Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv nicht symmetrisch auf die beiden Strahlentherapieansätze verteilte: In nur einem von fünf Fällen wurde die Hauptserie der Radiotherapie im Sinne einer Intensitätsmodulation durchgeführt, während vier von fünf Personen eine 3D-konformale Bestrahlung erhielten. Diese Limitation der Datenqualität steht in Verbindung mit dem retrospektiven Studiendesign, das keinen gleichmäßigen Patienteneinschluss innerhalb des Studienzeitraums ermöglichte. Nichtsdestotrotz waren neben den Überlebensfunktionen auch die Häufigkeiten der dokumentierten Nebenwirkungen vergleichbar mit denen in der genannten Meta-Analyse von Hu et al. [77]: Insbesondere die Inzidenz einer chronischen Strahlenpneumonitis (hier definiert als Auftreten von entsprechenden Symptomen und / oder Bildbefunden mindestens sechs Wochen nach der Hauptserie der Bestrahlung) war in der IMRT-Gruppe signifikant niedriger als im Patientenkollektiv mit 3D-konformaler Bestrahlung. Vergleichbare Verhältnisse zwischen den mit beiden Bestrahlungsverfahren assoziierten Nebenwirkungsraten berichteten auch Lievens et al. [81]. Anders als bei der chronischen Strahlenpneumonitis war das Auftreten akuter Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie weitgehend unabhängig von der verwendeten Bestrahlungstechnik. So konnte insbesondere für die Häufigkeit der bestrahlungsassoziierten Dysphagie kein signifikanter Unterschied zwischen 3D-CRT

und IMRT nachgewiesen werden. Während Harris et al. vergleichbare Wahrscheinlichkeiten für beide Verfahren beschreiben [82], steht dieses Resultat im Gegensatz zu den Ergebnissen von Schwarz et al., die den Ösophagus als primär dosislimitierende Struktur für die Anwendung der IMRT beim NSCLC benennen [83]. In der Literatur finden sich weitere Belege für die erhöhte Inzidenz einer Strahlenösophagitis in Zusammenhang mit der intensitätsmodulierten Behandlung von Lungenkarzinomen [84, 85]. Dass in der aktuellen Analyse kein derartiger Effekt nachzuweisen war, kann möglicherweise in Zusammenhang gebracht werden mit der allgemeineren Variablenbezeichnung „Dysphagie“, die nicht zwangsläufig auf eine Ösophagitis im Rahmen der Strahlentherapie hinweisen muss, sondern in geringer Ausprägung auch andere Ursachen haben kann (beispielsweise Xerostomie). Diese Vermutung wird unterstützt durch die Gesamtinzidenz der akuten Dysphagie von 83,78% im betrachteten Patientenkollektiv, die ungefähr doppelt so hoch lag wie die in der Literatur für die Ösophagitis beschriebenen Wahrscheinlichkeiten [76].

4.3 Limitationen

Neben der bereits erwähnten Limitation der ungleichen Verteilung der Bestrahlungstechniken innerhalb des Studienkollektivs, bedingt die retrospektive Datenanalyse weitere Einschränkungen bei der Dateninterpretation: Obwohl bezüglich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika (Alter, BMI, Raucheranamnese, Beurteilung des Allgemeinzustands anhand des Karnofsky-Index etc.) keine substantiellen Unterschiede zwischen den Subgruppen mit 3D-CRT und IMRT-Hauptserie bestanden, gab es eine relevante Diskrepanz bei der Häufigkeit einer simultanen Chemotherapie: Diese wurde wesentlich seltener in Verbindung mit einer intensitätsmodulierten Bestrahlung durchgeführt, was sowohl die analysierten Überlebensfunktionen als auch auf die dokumentierten Nebenwirkungen beeinflusst haben könnte [86, 87]. Die große Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Personen wies zu Beginn der Strahlentherapie ein UICC-Stadium IIIB auf, was bedeutet, dass die Behandlung zumeist bei einer lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankung erfolgte. Patienten/-innen mit stattgehabter Tumor- oder Metastasenchirurgie wurden für die vorliegende Auswertung nicht berücksichtigt. Ebenso war nur ein kleiner Teil des Studienkollektivs einem lokal begrenzten Stadium ohne Lymphknotenbeteiligung zuzuordnen. Der Einteilung in die beiden Hauptgruppen „3D-CRT“ und „IMRT“

wurde die technische Durchführung der Bestrahlungshauptserie zugrunde gelegt. Die für den Studieneinschluss nicht obligaten Boost-Serien wurden zwar im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysiert, dienten jedoch nicht als Grundlage für weitere Subgruppeneinteilungen. Insbesondere die sequentielle Durchführung der beiden Bestrahlungstechniken bei derselben Person (beispielsweise 3D-konformale Hauptserie mit intensitätsmoduliertem Boost oder vice versa) wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht weiter aufgearbeitet. Insgesamt erhielten drei Personen im Rahmen ihrer Boost-Serien eine stereotaktische Radiatio. Da sich die SBRT in ihren behandlungsspezifischen Eigenschaften grundlegend von den anderen beiden Bestrahlungstechniken unterscheidet (kleineres Planungs-Zielvolumen, höhere Einzeldosis, geringere Fraktionsanzahl), wurden diese Behandlungen aus der jeweiligen Statistik exkludiert und separat aufgeführt.

4.4 Implikationen für zukünftige Studien

Aufgrund der genannten Limitationen muss die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse mit Vorsicht erfolgen. Zukünftige Arbeiten sollten, wenn möglich, ein prospektives Design aufweisen und Confounder wie die Durchführung einer zusätzlichen Chemotherapie berücksichtigen. Insbesondere die unterschiedlichen Outcomes nach sequentieller und simultaner Radiochemotherapie stellen einen möglichen Ansatzpunkt für weitere Studien dar [88]. Im Hinblick auf weitere Bestrahlungstechniken bieten sich prospektive Vergleiche mit der Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) an. Diese Technik basiert im Gegensatz zur IMRT nicht auf fixen Einstrahlrichtungen und dem sogenannten „step-and-shoot“-Prinzip, sondern beruht auf einer kontinuierlichen Gantry-Rotation um die Patientin bzw. den Patienten mit simultaner Bewegung der Multi-Lamellen-Kollimatoren. Der primäre Vorteil dieses Therapieansatzes ist eine Verkürzung der Bestrahlungszeit um bis zu 35% (mit einer Rotation), was neben der Reduktion der Therapiedauer auch die Wahrscheinlichkeit für das Einsetzen von Tumorreparationsmechanismen senkt [89]. Die notwendige Rotationsanzahl hängt dabei stets von der Tumorkomplexität ab. So schlagen Guckenberger et al. für die Bestrahlung von Prostatakarzinomen eine, für die primäre Radiotherapie von Pharynxkarzinomen jedoch zwei bis drei Rotationen vor [90]. Vergleiche zwischen VMAT und konventioneller IMRT beim nicht-klein-

zelligen Bronchialkarzinom waren lange auf frühe Stadien fokussiert [91–93]. Mittlerweile existiert jedoch auch eine steigende Zahl von Publikationen, die sich auf fortgeschrittene Tumorleiden konzentrieren [94, 95].

5 Zusammenfassung

Anhand eines 111 Patienten/-innen starken Kollektivs wurden in der vorliegenden Arbeit die Wirksamkeiten und Nebenwirkungen der 3D-konformalen und intensitätsmodulierten Radiotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die IMRT der 3D-CRT im Hinblick auf verschiedene Überlebensfunktionen (Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, metastasenfreies Überleben) ebenbürtig ist. Die akuten behandlungsassoziierten Nebenwirkungsspektren und -intensitäten waren ebenfalls für beide betrachteten Verfahren miteinander vergleichbar. Jedoch fiel auf, dass die Personen, die als Hauptserie der Bestrahlung eine IMRT erhalten hatten, im Verlauf seltener eine chronische Strahlenpneumonitis entwickelten.

Abschließend kann postuliert werden, dass sowohl die 3D-CRT als auch die IMRT gute Ergebnisse hinsichtlich der Dosisapplikation an das jeweilige Zielvolumen und der Schonung von angrenzenden Risikoorganen erzielen. Welche Bestrahlungstechnik im Einzelfall zu bevorzugen ist, muss deshalb abhängig von individuellen Patientencharakteristika, der Komplexität der Tumorkonfiguration und der Strahlensensitivität des umliegenden Gewebes entschieden werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Gift AG, Stommel M, Jablonski A, Given W (2003) A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer. *Nurs Res* 52:393–400
2. Ellis PM, Vandermeer R (2011) Delays in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis* 3:183–188
3. Lee VH-F, Yang L, Jiang Y, Kong F-M (Spring) (2020) Radiation Therapy for Thoracic Malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 34:109–125
4. Leitlinienprogramm Onkologie (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. Zugriff am: 17.05.2021
5. Begnozzi L, Benassi M, Bertanelli M, et al (2009) Quality assurance of 3D-CRT: Indications and difficulties in their applications. *Crit Rev Oncol Hematol* 70:24–38
6. Bortfeld T (2006) IMRT: a review and preview. *Phys Med Biol* 51:R363–R379
7. Guckenberger M, Flentje M (2007) Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) of Localized Prostate Cancer. *Strahlentherapie und Onkol* 183:57–62
8. Guckenberger M, Kavanagh A, Partridge M (2012) Combining advanced radiotherapy technologies to maximize safety and tumor control probability in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkol* 188:894–900
9. Shinde A, Li R, Kim J, et al (2018) Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol* 45:210–219
10. WHO International Agency for Research on Cancer (2020) GLOBOCAN: Cancer Incidence and Mortality Statistics. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Zugriff am: 17.05.2021
11. Robert-Koch-Institut, Destatis (2021) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=52914384&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=516&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=. Zugriff am: 17.05.2021
12. Robert-Koch-Institut (2021) Epidemiologie von Krebserkrankungen. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am:

17.05.2021

13. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al (2008) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 83:584–594
14. Hammerschmidt S, Wirtz H (2009) Lung Cancer. *Dtsch Aerzteblatt Online* 106:809–820
15. Malara NM, Sgambato A, Granone P, et al (1999) Biological characterization of central and peripheral primary non small cell lung cancers (NSCLC). *Anticancer Res* 19:2249–52
16. Arai T, Kuroishi T, Saito Y, et al (1994) Tumor Doubling Time and Prognosis in Lung Cancer Patients: Evaluation from Chest Films and Clinical Follow-up Study. *Jpn J Clin Oncol* 24:199–204
17. Alberg AJ, Samet JM (2003) Epidemiology of Lung Cancer*. *Chest* 123:21S-49S
18. Walser T, Cui X, Yanagawa J, et al (2008) Smoking and Lung Cancer: The Role of Inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 5:811–815
19. Jassem J (2019) Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res* 8:S50–S58
20. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *J Clin Oncol* 24:2137–2150
21. Barrera R, Morales Fuentes J (2012) Lung cancer in women. *Lung Cancer Targets Ther* 3:79
22. Lee PN (2001) Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med* 58:145–153
23. Jian Z-H, Huang J-Y, Nfor ON, et al (2016) Pre-existing Pulmonary Diseases and Survival in Patients With Stage-dependent Lung Adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 95:e2987
24. Dimou A, Sherman C, Wrangle J (2016) Imaging in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Imaging* 31:238–242
25. Speets AM, van der Graaf Y, Hoes AW, et al (2006) Chest radiography in general practice: indications, diagnostic yield and consequences for patient management.

- Br J Gen Pract 56:574–8
26. Kluthke RA, Kickuth R, Bansmann PM, et al (2016) The additional value of the lateral chest radiograph for the detection of small pulmonary nodules—a ROC analysis. *Br J Radiol* 89:20160394
 27. Bradley SH, Abraham S, Callister MEJ, et al (2019) Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract* 69:e827–e835
 28. Patz EF, Erasmus JJ, McAdams HP, et al (1999) Lung Cancer Staging and Management: Comparison of Contrast-enhanced and Nonenhanced Helical CT of the Thorax. *Radiology* 212:56–60
 29. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al (2008) Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 246:697–722
 30. Jabeen N, Qureshi R, Sattar A, Baloch M (2019) Diagnostic Accuracy of Maximum Intensity Projection in Diagnosis of Malignant Pulmonary Nodules. *Cureus* 11:e6120
 31. Liam C-K, Andarini S, Lee P, et al (2015) Lung cancer staging now and in the future. *Respirology* 20:526–534
 32. Deng C-J, Dai F-Q, Qian K, et al (2018) Clinical updates of approaches for biopsy of pulmonary lesions based on systematic review. *BMC Pulm Med* 18:146
 33. Yang W, Fu Z, Yu J, et al (2008) Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 61:35–43
 34. Li H, Hu H, Wang R, et al (2015) When Should ^{99m}Tc Bone Scintigraphy Be Performed in cT1N0 Non-Small Cell Lung Cancer Patients? *Medicine (Baltimore)* 94:e2309
 35. Meier-Schroers M, Homsy R, Skowasch D, et al (2018) Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:117–125
 36. Mendes Pereira L, Wech T, Weng AM, et al (2019) UTE-SENCEFUL: first results for 3D high-resolution lung ventilation imaging. *Magn Reson Med* 81:2464–2473
 37. Zhu X, Chan M, Lustig M, et al (2020) Iterative motion-compensation reconstruction ultra-short TE (iMoCo UTE) for high-resolution free-breathing pulmonary MRI. *Magn Reson Med* 83:1208–1221
 38. Jiang W, Ong F, Johnson KM, et al (2018) Motion robust high resolution 3D free-

- breathing pulmonary MRI using dynamic 3D image self-navigator. *Magn Reson Med* 79:2954–2967
39. Franchino F, Rudà R, Soffietti R (2018) Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol* 8:161
 40. Lung Cancer Group Cologne (2018) Treibermutationen. <https://lungcancergroup.de/molekularpathologie/treibermutationen/>. Zugriff am: 17.05.2021
 41. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:1204–1223
 42. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT (2017) The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 151:193–203
 43. Hsin Feng S, Yang S-T (2019) The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagnostic Interv Radiol* 25:270–279
 44. Koul R, Rathod S, Dubey A, et al (2018) Comparison of 7th and 8th editions of the UICC/AJCC TNM staging for non-small cell lung cancer in a non-metastatic North American cohort undergoing primary radiation treatment. *Lung Cancer* 123:116–120
 45. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. *Chest* 132:243S-265S
 46. BfArM (2021) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM Version 2021). <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>. Zugriff am: 17.05.2021
 47. Brodin NP, Tomé WA (2018) Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. *Oral Oncol* 86:8–18
 48. Ma L, Men Y, Feng L, et al (2019) A current review of dose-escalated radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol* 53:6–14
 49. Rieber J, Deeg A, Ullrich E, et al (2016) Outcome and prognostic factors of postoperative radiation therapy (PORT) after incomplete resection of non-small

- cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 91:41–47
50. Pezzi TA, Mohamed ASR, Fuller CD, et al (2017) Radiation Therapy is Independently Associated with Worse Survival After R0-Resection for Stage I–II Non-small Cell Lung Cancer: An Analysis of the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 24:1419–1427
 51. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al (2017) Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 7:295–301
 52. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, et al (2018) Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 8:245–250
 53. Pécoux C Le, Sun A, Slotman BJ, et al (2016) Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. *Lancet Oncol* 17:e277–e293
 54. Selek U, Bolukbasi Y, Welsh JW, Topkan E (2015) Intensity-Modulated Radiotherapy versus 3-Dimensional Conformal Radiotherapy Strategies for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Balkan Med J* 31:286–294
 55. Wannemacher M, Debus J, Wenz F (2006) *Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg
 56. Gomez-Millan Barrachina J, Jerez Sainz I, Perez Rozos A, et al (2015) Potential advantages of volumetric arc therapy in head and neck cancer. *Head Neck* 37:909–914
 57. Shrimali RK, Chakraborty S, Bhattacharyya T, et al (2019) Development and validation of a decision support tool to select IMRT as radiotherapy treatment planning modality for patients with locoregionally advanced non-small cell lung cancers (NSCLC). *Br J Radiol* 92:20180431
 58. Webb S (2003) The physical basis of IMRT and inverse planning. *Br J Radiol* 76:678–689
 59. Yaparparvi R, Garg MK, Shen J, et al (2018) Evaluating which plan quality metrics are appropriate for use in lung SBRT. *Br J Radiol* 91:20170393
 60. Thieke C (2018) „Gross tumor volume“ (GTV). *Radiologe* 58:722–729
 61. Xia F, Zhou L, Yang X, et al (2017) Is a clinical target volume (CTV) necessary

- for locally advanced non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy? —a dosimetric evaluation of three different treatment plans. *J Thorac Dis* 9:5194–5202
62. Wierzbicki M, Mathew L, Swaminath A (2018) A method for optimizing planning target volume margins for patients receiving lung stereotactic body radiotherapy. *Phys Med Biol* 63:195015
 63. World Health Organization (2021) WHO Europe - Body mass index. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Zugriff am: 18.05.2021
 64. Karnofsky DA, Burchenal JA (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C (ed) *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia University Press, New York, NY, p 196
 65. National Cancer Institute (2009) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf. Zugriff am: 18.05.2021
 66. Beckmann G, Fietkau R, Huber RM, et al (2006) Oral Vinorelbine and Cisplatin with Concomitant Radiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Feasibility Study. *Oncol Res Treat* 29:137–142
 67. IBM (2020) No standard error or confidence interval for median survival time estimate in the SPSS Kaplan-Meier procedure. <https://www.ibm.com/support/pages/no-standard-error-or-confidence-interval-median-survival-time-estimate-spss-kaplan-meier-procedure>. Zugriff am: 18.05.2021
 68. Dirix P, Nuyts S (2010) Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 11:85–91
 69. Purdy JA (2008) Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys* 95:666–76
 70. Kam MKM, Chau RMC, Suen J, et al (2003) Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol* 56:145–157
 71. Bhide S, Kazi R, Newbold K, et al (2010) The role of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Indian J Cancer* 47:267

72. Garden AS, Morrison WH, Rosenthal DI, et al (2004) Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences. *Semin Radiat Oncol* 14:103–9
73. Ruben JD, Davis S, Evans C, et al (2008) The Effect of Intensity-Modulated Radiotherapy on Radiation-Induced Second Malignancies. *Int J Radiat Oncol* 70:1530–1536
74. Bauman G, Rumble RB, Chen J, et al (2012) Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer. *Clin Oncol* 24:461–473
75. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, et al (2014) Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 110:9–15
76. Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, et al (2013) Intensity modulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in the United States: Predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer* 82:252–259
77. Hu X, He W, Wen S, et al (2016) Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PLoS One* 11:e0151988
78. Schwarz M, Van der Geer J, Van Herk M, et al (2006) Impact of geometrical uncertainties on 3D CRT and IMRT dose distributions for lung cancer treatment. *Int J Radiat Oncol* 65:1260–1269
79. Court LE, Wagar M, Ionascu D, et al (2008) Management of the interplay effect when using dynamic MLC sequences to treat moving targets. *Med Phys* 35:1926–1931
80. Jiang Z-Q, Yang K, Komaki R, et al (2012) Long-Term Clinical Outcome of Intensity-Modulated Radiotherapy for Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer: The MD Anderson Experience. *Int J Radiat Oncol* 83:332–339
81. Lievens Y, Nulens A, Gaber MA, et al (2011) Intensity-Modulated Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Dose-Escalation Planning Study. *Int J Radiat Oncol* 80:306–313
82. Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, et al (2014) A Population-Based Comparative Effectiveness Study of Radiation Therapy Techniques in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol* 88:872–884
83. Schwarz M, Alber M, Lebesque J V., et al (2005) Dose heterogeneity in the target

- volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol* 62:561–570
84. Sejpal S, Komaki R, Tsao A, et al (2011) Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 117:3004–3013
 85. Noh JM, Kim JM, Ahn YC, et al (2016) Effect of Radiation Therapy Techniques on Outcome in N3-positive IIIB Non-small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat* 48:106–114
 86. Movsas B, Scott C, Sause W, et al (1999) The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol* 45:1143–1149
 87. Guckenberger M, Wilbert J, Richter A, et al (2011) Potential of Adaptive Radiotherapy to Escalate the Radiation Dose in Combined Radiochemotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol* 79:901–908
 88. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al (2010) Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28:2181–2190
 89. Bertelsen A, Hansen CR, Johansen J, Brink C (2010) Single Arc Volumetric Modulated Arc Therapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 95:142–148
 90. Guckenberger M, Richter A, Krieger T, et al (2009) Is a single arc sufficient in volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiother Oncol* 93:259–265
 91. Ong CL, Palma D, Verbakel WFAR, et al (2010) Treatment of large stage I–II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): Planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol* 97:431–436
 92. Ong CL, Verbakel WFAR, Cuijpers JP, et al (2010) Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: A comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol* 97:437–442
 93. Palma DA, Senan S, Haasbeek CJA, et al (2011) Radiological and Clinical Pneumonitis After Stereotactic Lung Radiotherapy: A Matched Analysis of Three-Dimensional Conformal and Volumetric-modulated Arc Therapy Techniques. *Int*

J Radiat Oncol 80:506–513

94. Della Gala G, Dirkx MLP, Hoekstra N, et al (2017) Fully automated VMAT treatment planning for advanced-stage NSCLC patients. *Strahlentherapie und Onkol* 193:402–409
95. Chan C, Lang S, Rowbottom C, et al (2014) Intensity-Modulated Radiotherapy for Lung Cancer: Current Status and Future Developments. *J Thorac Oncol* 9:1598–1608

I. Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-konformale Strahlentherapie (3D conformal radiation therapy)
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CTCAE	Terminologiekriterien für die Darstellung von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CTV	Klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (distant metastasis-free survival)
FEV1	Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second)
GTV	Sichtbares Tumolvolumen (gross tumor volume)
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (intensity modulated radiation therapy)
LLN	Unterer Normalwert (lower limit of normal)
LRRFS	Lokoregionär rezidivfreies Überleben (locoregional recurrence-free sur- vival)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer)
NW	Nebenwirkungen
OS	Gesamtüberlebenszeit (overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
py	Pack years (1 py = 1 Schachtel Zigaretten pro Tag während eines Jahres)
PTV	Planungs-Zielvolumen (planning target volume)
SBRT	Stereotaktische Bestrahlung (stereotactic body radiation therapy)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
UICC	Union for International Cancer Control
VMAT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit kontinuierlicher Rotation der Gantry (volumetric modulated arc therapy)
WHO	World Health Organization

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Vergleich von 3D-CRT und IMRT.....	14
Abbildung 2: Altersverteilung des Studienkollektivs.....	23
Abbildung 3: Altersverteilung nach Geschlecht.....	24
Abbildung 4: Verteilung der Studienpopulation nach Karnofsky-Index.....	25
Abbildung 5: BMI-Verteilung des Studienkollektivs.....	26
Abbildung 6: BMI-Verteilung nach Geschlecht.....	26
Abbildung 7: Pack-Year-Verteilung des Studienkollektivs	27
Abbildung 8: Pack-Year-Verteilung nach Raucherstatus.....	28
Abbildung 9: Pack-Year-Verteilung nach Geschlecht	28
Abbildung 10: Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv	31
Abbildung 11: PTV der Hauptserie	33
Abbildung 12: PTV der Hauptserie nach Bestrahlungstechnik.....	34
Abbildung 13: Verteilung der Gesamtdosis der Hauptserie	35
Abbildung 14: Gesamtdosis der Hauptserie nach Bestrahlungstechnik.....	35
Abbildung 15: PTV der ersten Boost-Serie.....	36
Abbildung 16: PTV der ersten Boost-Serie nach Bestrahlungstechnik.....	37
Abbildung 17: Verteilung der Gesamtdosis der ersten Boost-Serie.....	38
Abbildung 18: Gesamtdosis der ersten Boost-Serie nach Bestrahlungstechnik.....	38
Abbildung 19: PTV der zweiten Boost-Serie im Studienkollektiv	39
Abbildung 20: Verteilung der Gesamtdosis der zweiten Boost-Serie.....	40
Abbildung 21: Durchführung einer ergänzenden Chemotherapie.....	41
Abbildung 22: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen im Studienkollektiv.....	43
Abbildung 23: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen nach Schweregrad.....	43
Abbildung 24: Schweregrad akuter Nebenwirkungen nach Bestrahlungstechnik	44
Abbildung 25: Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen nach Schweregrad.....	45
Abbildung 26: Überlebenszeit nach Technik der Hauptserie.....	47
Abbildung 27: Überlebenszeit ohne Rezidiv nach Technik der Hauptserie.....	48
Abbildung 28: Überlebenszeit ohne Fernmetastasen nach Technik der Hauptserie	49

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Stadien des Lungenkarzinoms.....	8
Tabelle 2: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	9
Tabelle 3: Subklassifizierung von UICC-Stadium IIIA	10
Tabelle 4: ICD-10-GM-Kodierung beim Bronchialkarzinom.....	11
Tabelle 5: BMI-Cluster der WHO	18
Tabelle 6: Karnofsky-Index.....	18
Tabelle 7: Nebenwirkungen und Schwergrade.....	20
Tabelle 8: Histologie	29
Tabelle 9: Lokalisation des Primarius	30
Tabelle 10: TNM-Stadienverteilung.....	31
Tabelle 11: Bestrahlungstherapiekombinationen	32
Tabelle 12: Verwendete Chemotherapeutika	41

IV. Danksagung

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger für die Überlassung des Themas und seine Anregungen zum Studienaufbau und zum Konzept der schriftlichen Ausarbeitung.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Bley für seine Unterstützung sowie für die Geduld während des Schreibe- und Korrekturprozesses der Promotionsarbeit.

Außerdem danken möchte ich meinen Freunden, auf deren Beistand und Rücksichtnahme ich stets zählen durfte. Ihr habt maßgeblich zur erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Insbesondere danke ich ganz besonders herzlich meinen Eltern Lucy und Roland und meinen Brüdern für ihre immerwährende, aufmerksame und liebevolle Unterstützung welche maßgeblich zu meinem Werdegang beigetragen hat.